

# DIE HORMONE

## IHRE PHYSIOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

VON

PAUL TRENDELENBURG †  
EHM. PROFESSOR AN DER UNIVERSITÄT BERLIN

ZWEITER BAND  
SCHILDDRÜSE · NEBENSCHILDDRÜSEN  
INSELZELLEN DER BAUCHSPEICHELDRÜSE  
THYMUS · EPIPHYSE

HERAUSGEGEBEN VON  
OTTO KRAYER  
A. O. PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT  
BERLIN

MIT 62 ABBILDUNGEN



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1934

ISBN-13: 978-3-642-89063-5  
DOI: 10.1007/978-3-642-90919-1

e-ISBN-13: 978-3-642-90919-1

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG  
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.

COPYRIGHT 1934 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1934

## Vorwort des Herausgebers.

Im Januar 1931, drei Wochen vor seinem Tode, hat mir mein Lehrer, Professor PAUL TRENDELENBURG, das Manuskript zum zweiten Bande seines Werkes „Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie“ übergeben mit dem Auftrage, das Fehlende zu ergänzen und das Buch herauszugeben.

Als er mir die Aufgabe anvertraute, glaubten wir, daß es möglich sein würde, die Arbeit im Verlaufe eines Jahres abzuschließen. Die Kapitel „Schilddrüse“, „Nebenschilddrüsen“ und „Thymus“ waren fast fertig. Am Kapitel „Inselzellen des Pankreas“ fehlten die beiden letzten Abschnitte. Zum Kapitel „Epiphyse“ war eine Zusammenstellung der Literatur vorhanden. Die Literatur war berücksichtigt bis zum Ende des Jahres 1929, zum Teil bis zur Mitte des Jahres 1930.

Äußere Umstände verhinderten, daß ich mich in den drei Semestern, welche dem Tode Professor TRENDELENBURGS folgten, der übernommenen Arbeit widmen konnte. In der Zwischenzeit erschien eine große Anzahl experimenteller Arbeiten, deren Ergebnisse beachtet werden mußten.

Ich habe mich bei der Ergänzung des Manuskriptes von dem Grundsätze leiten lassen, die ursprüngliche Fassung so vollständig wie möglich zu erhalten, und habe nur dort Änderungen vorgenommen, wo es durch die neugewonnenen Erkenntnisse notwendig wurde.

Ursprünglich bestand der Plan, in einem letzten Kapitel die Darmhormone abzuhandeln. Ich habe die vorhandene unvollständige Sammlung der älteren Literatur ergänzt; der Umstand jedoch, daß die Herausgabe des Buches noch weiter verzögert worden wäre, hat mich veranlaßt, das Kapitel „Darmhormone“ in diese Auflage nicht aufzunehmen.

Der vorliegende Band wurde im Sommer 1933 abgeschlossen; bis zu dieser Zeit ist die neuere Literatur berücksichtigt worden.

Berlin, im Dezember 1933.

**OTTO KRAYER.**

# Inhaltsverzeichnis.

## Erstes Kapitel.

### Schilddrüse.

	Seite
I. Geschichte . . . . .	I
II. Vergleichende Anatomie, Entwicklungsgeschichte, Histologie der Schilddrüse . . . . .	5
III. Innervation und Sekretabgabe . . . . .	II
a) Die Wirkung der Nervendurchtrennung und Nervenreizung auf die Schilddrüse . . . . .	II
b) Physiologische Versuche zum Nachweis der sekretorischen Schilddrüseninnervation . . . . .	12
IV. Chemie . . . . .	15
V. Jodgehalt der Schilddrüse . . . . .	23
a) Jodgehalt von Schilddrüsen mit normaler Struktur . . .	23
b) Jodgehalt von Schilddrüsen mit abnormer Struktur . . .	32
Kolloidkropf 33. — Kretinenschilddrüse 34. — Paren- chymatöse, kolloidarme Schilddrüsen 34.	
c) Jodspeicherung und Jodzufuhr . . . . .	35
In Kolloidkröpfen und hyperplastischen Schilddrüsen des Hundes 35. — In Kolloidkröpfen des Menschen 35. — In Basedowschilddrüsen 36.	
VI. Auswertung der biologischen Wirksamkeit normaler und pathologisch veränderter Schilddrüsen . . . . .	36
a) Methoden zur biologischen Auswertung . . . . .	36
Die Acetonitril-Reaktion 36. — Die Wirkung auf den Stoffwechsel 38. — Die Wirkung auf die Metamorphose 40.	
b) Die biologische Wirksamkeit fetaler und pathologisch ver- änderter Schilddrüsen . . . . .	40
VII. Biologische Wirkung dem Thyroxin nahestehender Verbindungen	42
VIII. Krankhafte Veränderungen der Schilddrüsenfunktion beim Menschen . . . . .	45
A. Athyrose, Hypothyreose, Myxödem, Kretinismus . . . .	45
Athyreose 45. — Hypothyreose 45. — Myxödem 48. — Kretinismus 49.	
B. Hyperthyreosen. Morbus Basedow . . . . .	49
C. Kropfige Entartung der Schilddrüse . . . . .	54
Diffuse Hyperplasie 55. — Diffuse Kolloidstruma 55. — Knotige Hyperplasie 55.	
D. Theorie der Kropfenstehung . . . . .	55
E. Experimentelle Kropferzeugung beim Tier . . . . .	60



	Seite
IX. Schilddrüsenentfernung und Zufuhr des Schilddrüsenhormons bei Säugetieren . . . . .	63
a) Allgemeine Folgen der Schilddrüsenentfernung . . . . .	63
b) Theorie der Erscheinungen des Schilddrüsenmangels . . . . .	64
c) Antithyreoidin . . . . .	65
X. Das Vergiftungsbild bei Schilddrüsenzufuhr . . . . .	68
XI. Resorption und Schicksal des Schilddrüsenhormons. Kumulative Wirkung, Angriffspunkt. Gewöhnung . . . . .	71
XII. Schilddrüsenmangel und Schilddrüsenhormonzufuhr . . . . .	88
A. Wirbellose . . . . .	88
B. Kaltblütige Wirbeltiere . . . . .	91
Schilddrüsenentfernung 91. — Einwirkung von Schilddrüsenhormon 92.	
C. Vögel . . . . .	98
Schilddrüsenentfernung 99. — Zufuhr von Schilddrüsenhormon 99.	
D. Säugetiere . . . . .	103
a) Wirkung auf das Wachstum und die Ausbildung der Organe . . . . .	103
Schilddrüsenentfernung 103. — Schilddrüsenhormonzufuhr 109.	
b) Grundumsatz nach Schilddrüsenentfernung und Zufuhr von Schilddrüsenhormon . . . . .	116
Schilddrüsenentfernung 116. — Schilddrüsenhormonzufuhr 118.	
c) Eiweiß-Stoffwechsel . . . . .	125
Schilddrüsenentfernung 125. — Schilddrüsenhormonzufuhr 126.	
d) Kohlehydratstoffwechsel . . . . .	129
Schilddrüsenentfernung 129. — Schilddrüsenhormonzufuhr 130.	
e) Fettstoffwechsel . . . . .	133
f) Intermediärer Stoffwechsel . . . . .	135
g) Zentralnervensystem . . . . .	137
h) Kreislauf . . . . .	138
Schilddrüsenentfernung 138. — Schilddrüsenhormonzufuhr 139.	
i) Atmung . . . . .	140
k) Glatte Muskeln des Darmes und des Uterus . . . . .	141
l) Autonomes Nervensystem . . . . .	141
m) Wirkung auf das Auge . . . . .	144
n) Wärmeregulation . . . . .	145
Schilddrüsenentfernung 145. — Schilddrüsenhormonzufuhr 147.	
o) Wasserhaushalt . . . . .	149
Schilddrüsenentfernung 149. — Schilddrüsenhormonzufuhr 150.	
p) Salzhaushalt und Säuren-Basengleichgewicht . . . . .	152
Schilddrüsenentfernung 152. — Schilddrüsenhormonzufuhr 153. — Säuren-Basengleichgewicht 155.	

	Seite
q) Sekretionen . . . . .	156
r) Fermente . . . . .	157
s) Wirkung der Schilddrüsenentfernung und der Zufuhr von Schilddrüsenhormon auf das Schicksal körperfremder Stoffe und auf die Resistenz gegen Gifte und Avita- minososen . . . . .	158
t) Einfluß der Schilddrüsenentfernung und der Schilddrüsen- hormonzufuhr auf die Wirkung der Röntgenstrahlen	162
XIII. Histologie der Schilddrüse und Schilddrüsenfunktion . . . .	162
XIV. Physiologie der Schilddrüsensekretion . . . . .	167
A. Kaltblütige Wirbeltiere . . . . .	167
B. Vögel . . . . .	169
C. Säugetiere . . . . .	170
a) Stärke der normalen Schilddrüsensekretion . . . . .	170
b) Einfluß von Hunger und Nahrungszufuhr auf die Schild- drüsensekretion . . . . .	172
c) Einfluß der Außentemperatur auf die Schilddrüsen- sekretion . . . . .	178
d) Schilddrüsenfunktion und Winterschlaf . . . . .	179
e) Die Schilddrüsensekretion bei fieberhaften Erkrankungen	180
f) Lichtstrahlen und Schilddrüsenfunktion . . . . .	180
g) Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Schilddrüsenfunktion . . . . .	181
h) Sonstige Einflüsse auf die Schilddrüsenstruktur . . . .	181
XV. Einfluß von Heilmitteln und Giften auf die Struktur und Funktion der Schilddrüse. . . . .	182
Jod und Jodverbindungen 182. — Bromverbin- dungen 191. — Metalle und Metallverbindungen 191. — Schwefel 192. — Alkaloide 192. — Phenolderivate 194. — Nitrile 194. — Sauerstoffmangel, Erstickung 194. — Vitamine 195.	
XVI. Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und anderen inner- sekretorischen Organen . . . . .	196
a) Hypophysenvorderlappen . . . . .	196
b) Hypophysenhinterlappen . . . . .	209
c) Ovar . . . . .	210
d) Hoden . . . . .	213
e) Nebenschilddrüsen . . . . .	215
f) Nebennierenrinde . . . . .	216
g) Nebennierenmark . . . . .	218
h) Inselzellen des Pankreas . . . . .	221
i) Thymus . . . . .	221
k) Epiphyse . . . . .	221

## Zweites Kapitel.

### Nebenschilddrüsen.

I. Geschichte . . . . .	222
II. Vergleichende Anatomie, Entwicklungsgeschichte und Histo- logie der Nebenschilddrüsen . . . . .	222
Hauptzellen 224. — Oxyphile Zellen 224.	

	Seite
III. Erkrankungen des Menschen mit Veränderungen an den Nebenschilddrüsen . . . . .	225
IV. Theorien der Funktion der Parathyreoideae . . . . .	228
a) Guanidin . . . . .	228
b) Kalkstoffwechsel . . . . .	231
c) Darmstörungen . . . . .	232
V. Nachweis des Hormons in den Parathyreoideae; Chemie des Hormons . . . . .	233
VI. Folgen der Nebenschilddrüsenentfernung . . . . .	237
A. Kaltblütige Wirbeltiere . . . . .	240
B. Vögel . . . . .	240
C. Säugetiere . . . . .	240
a) Akute Tetanie . . . . .	240
Allgemeines Bild der Ausfallerscheinungen 240. — Über die Stellen, an denen die parathyreoopriven Krämpfe und Muskelzuckungen ausgelöst werden 244. — Das Verhalten des autonomen Nervensystems 245. — Stoffwechsel 247. — Wasserhaushalt 255. — Fermente 256. — Wärmeregulation 256. — Die Blutgerinnung 256. — Sektionsbefund 256.	
b) Chronische Parathyreoid-Insuffizienz . . . . .	257
VII. Beeinflussung der parathyreoopriven Erscheinungen durch exogene Faktoren . . . . .	261
Zufuhr von Salzen 261. — Azidose 263. — Aderlaß, Bluttransfusion usw. 264. — Nahrung 264. — Bestrahltes Ergosterin und Licht 267. — Sonstige Faktoren 268.	
VIII. Zufuhr von Nebenschilddrüsenhormon . . . . .	269
a) Wirbellose Tiere . . . . .	269
b) Kaltblüter . . . . .	269
c) Vögel . . . . .	270
d) Säugetiere . . . . .	270
Beseitigung der Tetanie 270. — Mineralstoffwechsel 271. — Histologische Knochenveränderungen durch Nebenschilddrüsenhormon 281. — Die experimentell erzeugte Ostitis fibrosa 282. — Die sonstigen Wirkungen 284.	
IX. Beeinflussung der inneren Sekretion der Nebenschilddrüse . . . . .	285
X. Wechselbeziehungen zwischen den Nebenschilddrüsen und anderen innersekretorischen Organen . . . . .	291
a) Keimdrüsen . . . . .	291
b) Hypophyse . . . . .	293
c) Nebennieren . . . . .	293
d) Schilddrüse . . . . .	294
e) Inselzellen . . . . .	294

Drittes Kapitel.

**Inselzellen der Bauchspeicheldrüse.**

I. Geschichtliche Bemerkungen über die Erforschung der Bedeutung der Inselzellen . . . . .	295
II. Anatomie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, vergleichende Anatomie der Inselzellen . . . . .	301

	Seite
III. Erkrankungen des Menschen mit Veränderungen an den Inseln	304
IV. Allgemeine Folgen der Pankreasentfernung . . . . .	307
a) Kaltblütige Wirbeltiere . . . . .	307
b) Vögel . . . . .	308
c) Säugetiere . . . . .	308
V. Beweise für die Bedeutung der Bauchspeicheldrüse und der Inselzellen für den experimentellen Diabetes mellitus . . .	311
VI. Störungen des Stoffwechsels beim experimentellen Pankreasdiabetes . . . . .	314
Freier Zucker und Glykogen des Körpers 314. — Schicksal zugeführter Kohlehydrate 316. — Zuckerverbrauch des Körpers, seiner Organe und seines Blutes 316. — Anoxydative Phase des Zuckerabbaues 320. — Anteil der Kohlehydrate an der Oxydation 321. — Stapelung von Kohlehydraten 322. — Zuckerbildung aus Glykogen 324. — Zuckerbildung aus Eiweiß, Eiweißstoffwechsel 325. — Zuckerbildung aus Fett, Fettstoffwechsel 327. — Zuckerbildung aus intermediären Stoffwechselprodukten 328. — Bildung von Ketokörpern 329. — Grundumsatz 330. — Wärmehaushalt 330. — Salzstoffwechsel 331.	
VII. Gewinnung, chemische und physikalische Eigenschaften des Insulins . . . . .	332
a) Methoden der Insulingewinnung . . . . .	332
Das Ziel der Extraktionsverfahren 332. — Die Reinigungsverfahren 334. — Krystallisiertes Insulin 336.	
b) Eigenschaften des Insulins . . . . .	338
VIII. Auswertung des Insulingehaltes . . . . .	342
IX. Vorkommen des Insulins. Insulingehalt der Gewebe und Körperflüssigkeiten . . . . .	346
X. Resorption und Schicksal des Insulins . . . . .	349
XI. Allgemeine Wirkungen des Insulins . . . . .	353
a) Pflanzliche Organismen, wirbellose Tiere . . . . .	353
b) Kaltblütige Wirbeltiere . . . . .	354
c) Vögel . . . . .	355
d) Säugetiere . . . . .	355
e) Analyse des Krampfgriffpunktes. . . . .	358
f) Wesen der Insulinkrampfwirkung . . . . .	359
XII. Störungen des Stoffwechsels nach Insulin . . . . .	362
A. Blut- und Gewebszucker . . . . .	362
B. Welche Körpergebiete sind für das Verschwinden des Zuckers nach Insulin verantwortlich zu machen? . . .	369
C. Das Schicksal des nach Insulin mehrverbrauchten Zuckers 373	373
a) Der Zuckerabbau nach Insulin. . . . .	373
Bildung einer reaktionsfähigeren Form der Glucose 373. — Erleichterung der Zuckeraufnahme in die Zellen 374. — Die anaerobe Phase des Zuckerabbaues bis zur Milchsäure 374. — Die Verbrennung des Zuckers 376.	
b) Synthese des Glykogens. . . . .	378
c) Bildung von Hexose-Phosphorsäure-Estern . . . . .	384
d) Übergang des Zuckers in unbekannte Verbindungen. 387	387

	Seite
e) Bildung von Fett aus Zucker. Anlagerung von Zucker an Eiweiß . . . . .	387
D. Die Neubildung von Zucker nach Insulin . . . . .	388
a) Bildung von Zucker aus den Glykogenreserven und aus den Hexose-Phosphorsäure-Estern . . . . .	389
b) Bildung von Zucker aus Eiweiß und Fett . . . . .	394
E. Fettstoffwechsel . . . . .	394
F. Eiweißstoffwechsel . . . . .	396
G. Der Grundumsatz. Die Oxydationen . . . . .	400
H. Sonstige Wirkungen des Insulins . . . . .	404
Wasser- und Salzhaushalt 404. — Sekretionen 406. — Resorption 407. — Atmung 407. — Wärmeregulation 407. — Kreislauf 408. — Irismuskel 408. — Muskeln des Magendarmkanales 409. — Gebärmuttermuskel 410. — Skelettmuskeln 410. — Autonomes Nervensystem 410. — Blut 411. — Wachstum 411.	
XIII. Physiologie und Pathologie der Insulinsekretion . . . . .	412
Abflußwege des Insulins 412. — Die Stärke der normalen Insulinabgabe 413. — Zentren der Insulinabgabe 413. — Wirkung des Insulins auf die Hormonabgabe aus den Inselzellen 415. — Einfluß der Nahrung auf die Insulinabgabe 416. — Einfluß der Muskelarbeit auf die Insulinabgabe 420. — Einfluß der äußeren Sekretion des Pankreas auf die Insulinproduktion 421. — Winterschlaf und Insulinabgabe 422. — Wärme 422. — Schmerzreiz 423. — Insulinabgabe bei Avitaminosen und bei Vergiftungen 423.	
XIV. Wechselbeziehungen zwischen den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse und anderen Drüsen mit innerer Sekretion . . . . .	425
a) Nebennieren . . . . .	425
Nebennierenmark 425. — Nebennierenrinde 430.	
b) Schilddrüse . . . . .	430
c) Hypophyse . . . . .	435
Hypophysenvorderlappen 435. — Hypophysenhinterlappen 440.	
d) Keimdrüsen . . . . .	442
e) Nebenschilddrüsen . . . . .	443
f) Epiphyse . . . . .	444

Viertes Kapitel

**Thymus.**

I. Geschichte der Erforschung der Thymusfunktion . . . . .	445
II. Entwicklungsgeschichte, vergleichende Anatomie und Histologie des Thymus . . . . .	446
III. Erkrankungen des Menschen mit histologischen Veränderungen des Thymus . . . . .	448
IV. Folgen der Thymusentfernung und Wirkung der Thymuszufuhr	448
a) Thymuszufuhr bei Wirbellosen . . . . .	448
b) Kaltblütige Wirbeltiere . . . . .	448
Thymusentfernung 448. — Thymuszufuhr 449.	

	Seite
c) Vögel . . . . .	450
Thymusentfernung 450. — Thymuszufuhr 451.	
d) Säugetiere . . . . .	451
Die Entfernung des Thymus 451. — Thymuszufuhr 457.	
V. Wechselbeziehungen zwischen Thymus und anderen innersekretorischen Organen . . . . .	460
a) Keimdrüsen . . . . .	460
b) Hypophyse . . . . .	462
c) Nebennieren . . . . .	462
d) Schilddrüse . . . . .	463
e) Nebenschilddrüsen . . . . .	464
f) Epiphyse . . . . .	465

### Fünftes Kapitel.

#### Epiphyse.

I. Geschichtliche Bemerkungen zur Erforschung der Funktion der Epiphyse . . . . .	466
II. Anatomie, Histologie und Entwicklungsgeschichte der Epiphyse	467
III. Erkrankungen des Menschen mit Veränderungen an der Epiphyse . . . . .	469
IV. Folgen der Epiphysenentfernung . . . . .	470
a) Kaltblüter . . . . .	470
b) Vögel . . . . .	471
c) Säugetiere . . . . .	471
V. Wirkung der Zufuhr von Epiphyse . . . . .	472
a) Einzellige Organismen . . . . .	472
b) Kaltblüter . . . . .	472
c) Warmblüter . . . . .	473
VI. Wechselbeziehungen zwischen der Epiphyse und innersekretorischen Organen . . . . .	475
a) Keimdrüsen . . . . .	475
b) Hypophyse . . . . .	476
c) Schilddrüse . . . . .	477
d) Inselzellen des Pankreas . . . . .	478
e) Thymus . . . . .	478
Sachverzeichnis . . . . .	479

## Erstes Kapitel.

### Schilddrüse.

#### I. Geschichte.

An dem Lichten des Dunkels, das bis in das letzte Viertel des 19. Jahrhunderts über den Funktionen der Schilddrüse lag, sind in gleicher Weise die klinischen Beobachtungen, der physiologische Versuch und die anatomische Forschung beteiligt.

Als WILLIAM W. GULL<sup>1</sup> in einem Vortrag in der Clinical Society of London im Jahre 1873 — „on a cretinoid affection in adult woman“ — ein Krankheitsbild beschrieb, und als vier Jahre später W. M. ORD<sup>2</sup> diesem Krankheitsbild den heute noch üblichen Namen Myxödem gab, geschah dies ohne Kenntnis der ursächlichen Beziehungen dieser Krankheit zur Schilddrüse. ORD beschrieb zwar die Verkleinerung der Schilddrüse, hielt sie aber wie manche Ärzte nach ihm für sekundärer Natur.

Die Beziehungen des Myxödems zur Schilddrüse wurden erst dann näher bekannt und gewürdigt, als die Chirurgen (seit 1882) die Entfernung von Kröpfen häufiger ausführten, und als nach Totalentfernungen Krankheitserscheinungen beobachtet wurden, die denen des Myxödems glichen. Schon 1867 beschrieb der Württemberger Arzt SICK<sup>3</sup> die für den Schilddrüsenausfall typischen Veränderungen, die bei einem strumektomierten Knaben auftraten. Klar erkannt wurden aber die verhängnisvollen Folgen der totalen Strumektomie erst, nachdem 1882 von den Chirurgen J. REVERDIN in Genf und TH. KOCHER in Bern<sup>4</sup> Berichte über Fälle von Myxoedème postopératoire bzw. Cachexia strumipriva veröffentlicht wurden. Zunächst wollte man an die Angaben der Chirurgen nicht recht glauben, und man machte sich über das Wesen der Erkrankung noch unrichtige Vorstellungen. Erst als die Berichte über Myxödem nach totalen Kropfentfernungen sich häuften und die unten erwähnten Tierversuche von SCHIFF, v. EISELSBERG und HOFMEISTER bekannt wurden, zog man die zur Verhütung des Leidens

<sup>1</sup> GULL, W. W.: Brit. med. J. 1873 II, 518. — Trans. Clin. Soc. London 7, 180 (1874).

<sup>2</sup> ORD, W. M.: Medico-Chir. Transact. 61, 57 (1878).

<sup>3</sup> SICK, P.: Württ. med. Corr. Bl. 1867, Nr 25.

<sup>4</sup> KOCHER, TH.: Arch. klin. Chir. 29, 254 (1883). — Näheres bei KLOSE, H., u. G. BÜTTNER: Handb. inn. Sekr. 3, 591 (1929). — TRENDLENBURG, F.: Die ersten 25 Jahre d. dtsch. Ges. f. Chir. Berlin 1923, S. 238 ff.

notwendige Konsequenz und vermied nach BRUNS' Rat (1884), wenn möglich, die totale Kropfentfernung.

Die klinischen Beobachtungen der Chirurgen gaben dem Physiologen SCHIFF<sup>1</sup> Anlaß, auf seine älteren Versuche an Tieren aus den Jahren 1856—1857 hinzuweisen und diese Versuche zu erweitern. Er hatte damals festgestellt, daß viele Tiere nach der Schilddrüsenentfernung innerhalb weniger Tage zugrunde gingen. Die neuen Versuche ergaben, daß die Schilddrüsenentfernung bei Hunden innerhalb 4—27 Tagen stets tödlich wirkte. Aber das von ihm beschriebene Krankheitsbild deckte sich nur zum Teil mit dem Bild, das die Chirurgen sahen. SCHIFF sah stets das Auftreten von Krämpfen, die bald das Leben beendeten; jene kannten zwar auch den Krampftod nach Strumektomien, oft bildete sich aber ohne Krampferscheinungen der klinische Zustand des reinen Myxödems aus.

Der Vorwurf, der den Klinikern gemacht wurde, daß sie Erkenntnisse der Physiologie ungenügend beachtet hätten, war aber unberechtigt. Denn die älteren Exstirpationsversuche SCHIFFS und anderer<sup>2</sup> bei Tieren hatten keineswegs klare Ergebnisse gebracht; von niemandem war ein dem Myxödem ähnelndes Krankheitsbild beschrieben worden.

Die für das Myxödem junger Menschen typische Wachstumshemmung beobachteten bei thyreoidektomierten Tieren zuerst HOFMEISTER und v. EISELSBERG 1893—1894<sup>3</sup> bei Herbivoren, die, wie schon SCHIFF festgestellt hatte, die Entfernung der Schilddrüse vertragen, ohne daß der akute Krampftod eintritt.

Zahlreiche Arbeiten zwischen 1884 und 1891 bemühten sich aufzuklären, warum manche Säugetiere nach dem Verlust der Schilddrüse fast regelmäßig an Krämpfen, andere selten oder nie an Krämpfen, dafür aber an myxödematösen Erscheinungen erkrankten. Auf die vielen Theorien braucht nicht eingegangen zu werden. Die endgültige Erklärung brachten die Tierversuche von GLEY<sup>4</sup> und von VASSALE und GENERALI<sup>5</sup> im Beginn der neunziger Jahre. Sie bewiesen, daß die Krämpfe nicht auf den Ausfall der Schilddrüse sondern der Nebenschilddrüsen.

<sup>1</sup> SCHIFF: Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. Würzburg 1859. — Arch. f. exper. Path. 18, 25 (1884).

<sup>2</sup> Siehe auch bei FUHR, F.: Arch. f. exper. Path. 21, 387 (1886). — HORSLEY, V.: Intern. Beitr. z. wiss. Med. Festschr. Virchow 1, 369 (1891). — KLOSE u. BÜTTNER a. a. O. — BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl., I. Teil, S. 94 ff. Berlin-Wien 1916.

<sup>3</sup> HOFMEISTER, F.: Fortschr. Med. 10, 81, 121 (1892). — Beitr. klin. Chir. 11, 441 (1894). — v. EISELSBERG, A.: Arch. klin. Chir. 49, 207 (1895).

<sup>4</sup> GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. 43, 841, 843 (1891); 44, 666 (1892). — Endokrinol. 5, 73 (1929).

<sup>5</sup> VASSALE, G., u. F. GENERALI: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 25, 459 (1896); 26, 61 (1896).



die SANDSTRÖM 1880 wieder entdeckt hatte, zu beziehen sind — daß dagegen der Ausfall der Schilddrüse bei Erhaltenbleiben der Nebenschilddrüsen Erscheinungen auslöst, die auch beim Myxödem des Menschen beobachtet werden.

Um die gleiche Zeit, in der die Folgen des Schilddrüsenausfalls aufgeklärt wurden, fällt die Erkenntnis, daß eine andere Erkrankung des Menschen mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse zusammenhängt. Die wichtigsten Symptome dieser Krankheit sind 1786 von PARRY bei acht Patienten, 1802 von FLAJANI (= Morbus Flajani) bei zwei Patienten beschrieben worden. GRAVES<sup>1</sup> beschrieb die Krankheit 1835 und 1843 (= Graves disease); und 1840 berichtete der Merseburger Arzt v. BASEDOW<sup>2</sup> über vier Fälle, bei denen neben einer Schilddrüsenvergrößerung Tachykardie und Exophthalmus (= Morbus Basedow) bestanden.

Es ist das Verdienst des Nervenarztes MÖBIUS<sup>3</sup>, im Jahre 1886 darauf hingewiesen zu haben, daß die Symptome des Morbus Basedow das Gegenstück der Symptome des Myxödems sind; der Beweis, daß eine Hyperfunktion der Schilddrüse am Zustandekommen des Morbus Basedow beteiligt ist, war schon zuvor durch Chirurgen erbracht worden: Seit TILLAUX (1880) und L. C. REHN (1884) war wiederholt die Heilung des Morbus Basedow nach operativer Verkleinerung der Struma beobachtet worden.

Die rationelle therapeutische Verwendung der Schilddrüse beginnt mit dem Jahr 1890. In diesem Jahre schrieb H. BIRCHER<sup>4</sup>, daß die Prognose des postoperativen Myxödems schlecht sei, weil sich bis zu dieser Zeit alle therapeutischen Maßnahmen als nutzlos erwiesen hätten<sup>5</sup>. In das gleiche Jahr fallen die ersten Versuche (VASSALE<sup>6</sup>), thyreoidektomierte Tiere durch Einspritzen von Schilddrüsenextrakt zu heilen, und im Jahre 1891 begann MURRAY<sup>7</sup> in Manchester bei einer 46jährigen Frau, die seit 4—5 Jahren an Myxödem litt, seine Versuche mit subcutaner Injektion und später mit oraler Zufuhr von Schilddrüsenextrakt. Über 29 Jahre lang konnte er an diesen Versuchen den vollen Wert dieser Therapie immer wieder erkennen.

MURRAYs Beobachtungen fanden alsbald allgemeine Bestätigung, so durch LEICHTENSTERN<sup>8</sup>, der den ersten Versuch in Deutschland unter-

<sup>1</sup> GRAVES, R. J.: System of Clinical Medicine. Dublin 1843, S. 674.

<sup>2</sup> v. BASEDOW, K. A.: Wschr. ges. Heilkunde 1840, 197, 220.

<sup>3</sup> MÖBIUS, P. J.: Schmidts Jb. 210, 237 (1886). — Zbl. Nervenheilkde 10, 8 (1887).

<sup>4</sup> BIRCHER, H.: Slg. klin. Vortr. 1890, Nr 357.

<sup>5</sup> Siehe BIRCHER, E.: Dtsch. Z. Chir. 98, 75 (1909).

<sup>6</sup> VASSALE, G.: Riv. sper. Freniatr. 16, 439 (1890).

<sup>7</sup> MURRAY, G. R.: Brit. med. J. 1891 II, 796; 1896 I, 334; 1920 I, 359.

<sup>8</sup> LEICHTENSTERN, O.: Dtsch. med. Wschr. 1893, 1297.

nahm, durch HOWITZ<sup>1</sup> in Kopenhagen, der als erster die orale Zufuhr anwandte, und durch VERMEHREN<sup>1</sup>. MURRAYs aussichtsreicher Versuch, durch Schilddrüsen transplantation die myxödematösen Erscheinungen zu bessern, wurde bald überholt durch die Erfolge, die mit der Zufuhr von Schilddrüsenauszügen oder Schilddrüsen substanz erzielt wurden.

Die wichtigste pharmakologische Schilddrüsenwirkung — die Erhöhung des Eiweißstoffwechsels — beobachteten als erste MENDEL<sup>2</sup> und der Däne VERMEHREN<sup>3</sup> 1893. LEICHTENSTERN, der 1893 als erster in Deutschland die Schilddrüsen therapie bei Myxödem einführte, verwandte 1894 die Schilddrüsen zufuhr zur Entfettung. Die Steigerung des Grundumsatzes stellten 1895—1897 THIELE und NEHRING<sup>4</sup> sowie STRUWE<sup>5</sup> und in besonders gründlichen Stoffwechselversuchen an Gesunden und Myxödematösen MAGNUS-LEVY<sup>6</sup> fest. Dieser entdeckte dabei auch die starke Erniedrigung der Oxydationsprozesse bei myxödematösen Menschen, während er bei den an Basedow Leidenden, bei welchen schon 1893 F. v. MÜLLER<sup>7</sup> einen außerordentlich hohen Sauerstoffverbrauch gefunden hatte, eine abnorm hohe Oxydationslage nachweisen konnte.

In vielen älteren klinischen und tierexperimentellen Arbeiten war auf die Steigerung der Wasserabgabe nach der Schilddrüsen zufuhr hingewiesen worden: Aber erst 1917 wurde durch EPPINGER<sup>8</sup>, der die Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen Schilddrüse und Wasserhaushalt erweiterte, die Schilddrüsen therapie systematisch auch zur Behandlung der nichtthyreogenen Ödeme herangezogen.

Die vergleichend-physiologisch interessante Tatsache, daß die Schilddrüsenfunktion bei Amphibien den Übergang vom Wassertier zum Landtier auslöst, entdeckte GUDERNATSCH<sup>9</sup> 1913: Die Verfütterung von Schilddrüse führt innerhalb einiger Tage die Metamorphose der Larven zum Landtier herbei. Drei Jahre später zeigte ALLEN<sup>10</sup>, daß die Entfernung der Schilddrüse die Amphibienlarven dauernd neonotisch macht; die Metamorphose bleibt bei ihnen aus.

<sup>1</sup> Siehe bei VERMEHREN, F.: Dtsch. med. Wschr. 1893, 255, 1037.

<sup>2</sup> MENDEL, E.: Ebenda 25.

<sup>3</sup> VERMEHREN, F.: Ebenda 1037. — Lit. über weitere Stoffwechselbeobachtungen aus den Jahren 1893—95: Roos, E.: Z. physiol. Chem. 21, 19 (1895).

<sup>4</sup> THIELE, O., u. O. NEHRING: Z. klin. Med. 30, 41 (1896).

<sup>5</sup> STRUWE nach MAGNUS-LEVY.

<sup>6</sup> MAGNUS-LEVY, A.: Berl. klin. Wschr. 1895, 650. — Dtsch. med. Wschr. 1896, 491. — Z. klin. Med. 33, 268 (1897).

<sup>7</sup> MÜLLER, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. 51, 335 (1892/93).

<sup>8</sup> EPPINGER, H.: Zur Pathol. u. Ther. des menschl. Ödems. Berlin 1917.

<sup>9</sup> GUDERNATSCH, J. F.: Arch. Entw.mechan. 35, 457 (1913).

<sup>10</sup> ALLEN, B. M.: J. of exper. Zool 24, 499 (1917).

Die chemische Erforschung der Schilddrüse wurde durch Chirurgen angeregt. TH. KOCHER hatte als erster, veranlaßt durch die Wirksamkeit des Jods bei Kropf, eine Untersuchung der Schilddrüse auf etwaigen Gehalt an Jod angeregt. Diese Versuche führten zu keinem Ergebnis. 1894 begann dann der Chemiker BAUMANN<sup>1</sup> in Freiburg i. Br., angeregt durch den dortigen Chirurgen KRASKE, die chemische Erforschung der Schilddrüse. Er entdeckte den hohen Jodgehalt und brachte damit uralte Erfahrungen<sup>2</sup> über die Beeinflußbarkeit des Kropfes durch Mittel, die sich später als jodhaltig erwiesen hatten, in Zusammenhang. Besonders wurden gewisse Quellsalze, so das Siebenbürgener Salz (von PARACELSUS!) und die Asche des Meerschwammes — diese nachgewiesenermaßen schon vor 1200 — gegen Kropf verwandt. Damals war es schon bekannt, daß das wirksame Prinzip des Meerschwammes flüchtiger Natur sei. 1811 entdeckte der Pariser Salpeterfabrikant B. COURTOIS in der zur Salpetergewinnung verwandten Seetangasche das Jod. Sieben Jahre später führte der Genfer Arzt COINDET das Jod in die Kropftherapie ein, veranlaßt durch Mitteilungen deutscher Ärzte. (Über die Geschichte der Jodmangeltheorie des Kropfes siehe S. 55.)

BAUMANN und andere wiesen nach, daß das Jod der Schilddrüse organisch gebunden ist, und daß ein organischer Jodkörper der Träger der Wirksamkeit ist. OSWALD<sup>3</sup> erkannte 1896, daß das unveränderte Hormon der Schilddrüse ein jodhaltiges Globulin ist. KENDALL<sup>4</sup> stellte 1914 durch alkalische Hydrolyse ein krystallisierbares Spaltprodukt dar, das alle Schilddrüsenwirkungen entfaltet, und das er Thyroxin nannte. Die Konstitution des Thyroxins wurde von HARINGTON<sup>5</sup> 1926 endgültig aufgeklärt. 1927 ist HARINGTON und BARGER die Synthese des Thyroxins gelungen.

## II. Vergleichende Anatomie, Entwicklungsgeschichte, Histologie der Schilddrüse<sup>6</sup>.

Es ist nichts darüber bekannt, daß wirbellose Tiere die Fähigkeit besitzen, Jod in organischer Bindung zu speichern, oder daß sie ein mit der Schilddrüse der Wirbeltiere funktionell vergleichbares Gewebe besitzen.

<sup>1</sup> BAUMANN, E.: Z. physiol. Chem. **21**, 319 (1895).

<sup>2</sup> Siehe bei RICHTER, P.: Arch. klin. Chir. **82**, 951 (1907). — VEIL, W. H., u. R. STURM: Dtsch. Arch. klin. Med. **154**, 327 (1927). — HARINGTON, C. R.: The Thyroid Gland its Chemistry and Physiology. London 1933.

<sup>3</sup> OSWALD, A.: Z. physiol. Chem. **27**, 14 (1899).

<sup>4</sup> KENDALL, E. C.: J. of biol. Chem. **20**, 501 (1915).

<sup>5</sup> HARINGTON, C. R.: Biochemic. J. **20**, 300 (1926). — Ders. u. G. BARGER: Ebenda **21**, 169 (1927).

<sup>6</sup> Näheres bei BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl., I, 1 (1916). — MARINE, D.: Physiologic. Rev. **2**, 521 (1922). — SHARPEY-SCHAFFER, E.: The endocrine Organs **1**, 14 (1924). — WEGELIN, C.: Handb. spez. path. Anat. Hist. **8**, 62 (1926). — BERBERICH, J., u. B. FISCHER-WASELS: Handb. inn. Sekr. **1**, 337 (1928).

Das bei den höheren Wirbeltieren die Schilddrüse bildende Gewebe kommt in der ganzen Wirbeltierreihe vor. Beim *Amphioxus* ist es ein dauernd strangförmiges Gebilde, das in Gestalt einer offenen Rinne in der ventralen Pharynxwand liegt. Bei *Petromyzon* ist zuerst die Ausbildung geschlossener, mit Kolloid gefüllter Bläschen festzustellen. Bei den Amphibien wird die Form des Organes paarig. Während bei Reptilien die beiden Lappen der Schilddrüse miteinander verbunden bleiben, tritt bei den Vögeln und bei manchen Säugetieren wieder eine Trennung in zwei nicht zusammenhängende Lappen ein.

Die Schilddrüse gehört zu den am frühesten im Embryonalleben der Wirbeltiere sich entwickelnden Organen. Die erste Anlage ist unpaarig. Sie liegt median im vorderen Abschnitt der ventralen Seite der Kopfdarmhöhle; hier entsteht eine Epithelausstülpung, deren Grund sich verdickt. Ein sich verlängernder Stiel hält zunächst die Verbindung mit dem Pharynxepithel noch aufrecht (Ductus thyroglossus). Später verschwindet dieser Stiel bis auf Reste, aus denen sich häufig akzessorisches Schilddrüsengewebe bildet.

Daneben ist oft eine zweite paarige Anlage nachweisbar. Aus den 5. Schlundtaschen bilden sich die postbranchialen Körperchen, die bei niederen Wirbeltieren in keine nahe örtliche Beziehung zur ersten Anlage treten, bei den Säugetieren — außer *Echidna* — aber mit jener verschmelzen. Ob diese zweite Anlage Schilddrüsengewebe bilden kann, wird verschieden beantwortet. Die meisten Untersucher bestreiten diese Möglichkeit.

Daß außerdem aus den 3. und 4. Schlundtaschen das Gewebe der sogenannten Epithelkörperchen oder Parathyreoideae in nahe örtliche Beziehung zur Schilddrüse tritt, wird S. 223 näher behandelt.

Gelegentlich wandert aus dem 4. Paar Kiementaschen Thymusgewebe in das Schilddrüsengewebe ein.

Das Schilddrüsengewebe der Säugetiere und des Menschen differenziert sich nach der Abtrennung aus dem Pharynxdach. In dem gefensterten epithelialen Gewebe entstehen in der zweiten Hälfte der Embryonalzeit die bläschenförmigen Gebilde, die primären Follikel, und zwar zuerst an der Peripherie der Schilddrüsenanlage durch Lumenbildung in den soliden Zellhaufen. Weitere, sekundäre Follikel sprossen aus dem Epithel der primären Follikel. Im Innern der Follikel findet man gegen Ende der Embryonalzeit oft, aber nicht regelmäßig, Kolloid.

Die Schilddrüse des Menschen hat eine individuell ungemein wechselnde Größe. ZUNZ<sup>1</sup> fand z. B. bei Männern im Alter von 19 bis 55 Jahren Gewichte zwischen 8,5 und 59,2 g bei einem Durchschnitts-

<sup>1</sup> ZUNZ, E.: Arch. internat. Physiol. 16, 288 (1921).

gewicht von 15,67 g. WEGELIN<sup>1</sup> erhielt in Kiel folgende Durchschnittsgewichte:

1.—10. Tag . . .	1,9 g	11—15 Jahre	11,2 g	5. Jahrzehnt	25,3 g
1/2 Jahr . . .	1,55 g	16—20 „	22,0 g	6. „	19,0 g
1 Jahr . . .	2,4 g	21—30 „	23,5 g	7. „	20,0 g
4 Jahre . . .	6,12 g	4. Jahrzehnt	24,0 g	8. „	21,2 g

Sichere Unterschiede im Gewichte der männlichen und weiblichen Schilddrüse scheinen nicht zu bestehen. Das geht vor allem aus der ausgedehnten Beobachtungsreihe von RÖSSLE und ROULET<sup>2</sup> hervor, welche sich auf die Gewichte knotenfreier Schilddrüsen aus Jena und Basel beziehen (Tabelle 1).

In der Schilddrüse des erwachsenen Menschen sind die Follikel meist isolierte, kleine, blasenförmige Hohlräume, zum Teil aber treten Verschmelzungen ein, die zur Bildung größerer Hohlräume führen. Dazwischen sind auch solide Zellhaufen zu finden. Die Größe der Follikel schwankt sehr stark<sup>3</sup>. Meist liegt der Durchmesser zwischen 35 und 500  $\mu$ .

Die Gestalt der die Follikelwand aufbauenden Epithelzellen

schwankt zwischen einer zylindrischen Form, bei der die Höhe etwa das 1 $\frac{1}{2}$ -fache der Breite beträgt, und einer viel flacheren Form. Diese ist typisch für Follikel, welche durch eine reichliche Kolloidspeicherung gedehnt sind. Der Kern liegt in der zylindrischen Epithelzelle etwa in der Mitte; er ist rund und von einem Protoplasmasaum umgeben. Ist das Follikel-epithel flach, so ist der Kern häufig oval und sein Durchmesser wenig kleiner als der der Zelle. Das Protoplasma ist reich an Granula und Fetttröpfchen.

Auf Grund der Ergebnisse neuerer Differenzierungsversuche wird von verschiedenen Untersuchern<sup>4</sup> angenommen, daß das Acinusepithel der Schilddrüse zwei verschiedene Zellelemente enthält.

<sup>1</sup> WEGELIN, C.: Handb. spez. Path. Anat. Hist. 8, 1 (1926).

<sup>2</sup> RÖSSLE, R., u. F. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin und Wien 1932, 66 (Lit.).

<sup>3</sup> RIENHOFF, F. R. JR.: Medicine 10, 257 (1931).

<sup>4</sup> ZEHEL, G.: Surg. etc. 52, 228 (1931); 53, 12 (1931); 54, 1 (1932). — NONIDEZ, J. F.: Amer. J. Anat. 49, 479 (1932). — Anat. Rec. 53, 339 (1932). — RAYMOND, N.: Ebenda S.355. — Siehe dagegen MARINE, D.: Special Cytology. New York 1928, S. 558. — WEBSTER, B.: Amer. J. Anat. 52, 147 (1933).

Tabelle 1 (nach RÖSSLE u. ROULET).

Alter	Gewicht der Schilddrüse in Gramm	
	männlich	weiblich
Geburt bis		
1. Monat	2,91	2,75
2.—12. Monat	3,05	2,19
1.—5. Jahr	6,07	4,35
6.—10. „	8,38	7,75
11.—15. „	12,52	11,50
16.—20. „	23,54	20,74
21.—30. „	27,77	28,94
31.—40. „	31,82	32,28
41.—50. „	31,40	29,80
51.—60. „	30,00	28,78
61.—70. „	30,45	31,14
71.—90. „	28,96	31,06

Das Kolloid des Follikelinhaltes ist bald dünnflüssig, bald zähflüssig; in der Regel sind die zentralen Massen des Follikelinhaltes dickflüssiger als die Randmassen. Je zäher das Kolloid, um so besser färbt es sich mit Eosin.

Über den Vorgang der Kolloidbildung sind die Ansichten der Histologen geteilt. Meist wird angenommen, daß das Kolloid diffus in der Zelle entsteht und in der Richtung von der äußeren nach der inneren Oberfläche des Follikels und durch diese hindurch in den Follikelraum wandert. Andere nehmen an, daß das Kolloid aus Epithelzellen, die in den Follikelraum abgestoßen werden, entstehen kann.

Viele Tatsachen der Schilddrüsenphysiologie beweisen, daß das Kolloid auch in umgekehrter Richtung, also aus dem Follikelraum und durch die Epithelzelle in die Körperflüssigkeit wandern kann. Es ist angenommen worden, daß die Lage des GOGLI-Apparates über die Richtung der Kolloidwanderung in den Epithelzellen Auskunft gibt<sup>1</sup>. Bei eingehenden Untersuchungen konnte OKKELS<sup>2</sup> jedoch keine Beziehung zwischen der Lage des GOLGI-Apparates und dem Funktionszustand der Schilddrüsenzelle festzustellen.

Die *Blutversorgung* der Schilddrüse ist besonders reichlich. Die Capillaren umspinnen als feines Netzwerk die Follikel. Man fand, daß die Schilddrüse, auf die Gewichtseinheit berechnet, fast 6mal soviel Blut als die Niere erhalten kann. In der Minute wird die Schilddrüse der Hunde von 0,88—8,51 ccm (im Durchschnitt von 3,55 ccm) pro Gramm Gewebe durchströmt<sup>3</sup>.

Die reichliche Versorgung mit Blut hängt sicher zum Teil mit dem hohen Sauerstoffbedarf (im Durchschnitt 0,093 ccm/g/Min.)<sup>4</sup> zusammen. Durchblutungsgröße und vor allem die starken Schwankungen in der Schilddrüsendurchblutung können jedoch nicht allein auf einen bestimmten Funktionszustand bzw. auf Veränderungen in der physiologischen Funktion des Schilddrüsenparenchyms bezogen werden. Nach den Befunden von REIN<sup>5</sup> steht die Schilddrüsendurchblutung

<sup>1</sup> COWDRY, E. V.: Amer. J. Anat. **30**, 25 (1922). — LUDFORD, R. J., u. W. CRAMER: Proc. roy. Soc. Lond. B. **104**, 28 (1928).

<sup>2</sup> OKKELS, H.: Acta path. microbiol. scand. **9**, 1 (1932). — C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1691 (1933). — Siehe auch WAGSCHAL, L.: Ebenda **107**, 1015 (1931).

<sup>3</sup> BURTON-OPITZ, R., u. D. J. EDWARDS: Amer. J. Physiol. **43**, 408 (1917). — TSCHUEWSKY, J. A.: Pflügers Arch. **97**, 210 (1903). — KNOWLTON, F. P., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **59**, 446 (1922). — CHIATELLINO, A.: Nach Ber. Physiol. **43**, 814 (1928).

<sup>4</sup> KNOWLTON u. Mitarb. — Siehe auch WALTHARD, B.: Z. exper. Med. **79**, 451 (1931). — Endokrinol. **13**, 5 (1933).

<sup>5</sup> REIN, H.: Med. Klin. **1932**, 882. — Derselbe u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1932**, 1636. — Siehe auch SCHREGER 1791 nach HARRINGTON zit. S. 5 Note 2. — LIEBERMEISTER, C.: Vjschr. prakt. Hlkd. **83**, 31 (1864). — MASON, J. B., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **94**, 125 (1930). — DIETRICH, S., u. H. SCHWIEGK: Arch. f. exper. Path. **165**, 53 (1932).

weitgehend im Dienste der Druckregulation des Gesamtkreislaufes. Veränderungen des Druckes im Sinus caroticus führen reflektorisch, wahrscheinlich zur Sicherung einer gleichmäßigen Gehirndurchblutung, zu Widerstandsänderungen im Gefäßgebiet der Schilddrüse und damit zu Durchblutungsänderungen des Organes, die unabhängig sind von seiner innersekretorischen Funktion.

Das *Lymphgefäßsystem*<sup>1</sup> der Schilddrüse ist ebenfalls reich ausgebildet. Wiederholt wurde Kolloid in den Lymphbahnen beschrieben. Aber wahrscheinlich handelt es sich hierbei nicht um Follikelkolloid, sondern um geronnenes Lymphplasma.

Die *Nerven* der Schilddrüse stammen zum großen Teil aus dem Hals-sympathicus<sup>2</sup>, außerdem laufen sympathische und parasympathische Fasern im N. laryngeus sup. und im N. recurrens. Die Schilddrüse erhält aber auch zahlreiche Äste aus diesen beiden Nerven selbst und wird zudem durch Fasern aus dem Plexus trachealis, dem Plexus caroticus communis und dem Plexus subclavius versorgt. Durch diese Plexus entstehen Beziehungen zum N. Glossopharyngeus und zur Ansa hypoglossi.

*Akzessorisches Schilddrüsengewebe*, das in seinem Aufbau dem der Schilddrüse gleicht, findet sich beim Menschen und bei den Säugetieren sehr häufig, und zwar vorwiegend im Zungengrund und am Zungenbein als Reste des Ductus thyreoglossus oder auch am Aortenbogen — hier sehr oft beim Hunde — oder an der Trachea, am Herzbeutel, im Herzmuskel<sup>3</sup>. Es ist also nur ausnahmsweise möglich, operativ mit Sicherheit das gesamte Schilddrüsengewebe zu entfernen. In der Regel bleibt versprengtes Schilddrüsengewebe im Körper zurück, von dem anzunehmen ist, daß es funktionell die Schilddrüse mehr oder weniger vollkommen ersetzen kann.

*Kompensatorische Hypertrophie*<sup>4</sup>. Ob nach *Teilentfernung* von Schild-

<sup>1</sup> RIENHOFF JR., W. F.: Arch. Surg. **23**, 783 (1931) (Lit.). — Medicine **10**, 257 (1931).

<sup>2</sup> RHINEHART, D. A.: Amer. J. Anat. **13**, 91 (1912). — VOGT, M.: Arch. f. exper. Path. **162**, 129 (1931). — NONIDIZ, J. F.: Arch. of Neur. **25**, 1175 (1931). — Amer. J. Anat. **48**, 299 (1931) u. a.

<sup>3</sup> COHRS, P.: Berl. tierärztl. Wschr. **1930**, 683.

<sup>4</sup> BERESOWSKY, S.: Beitr. path. Anat. **12**, 122 (1893). — HÜRTHLE, K.: Pflügers Arch. **56**, 1 (1894). — MURRAY, G. R.: Brit. med. J. **1896** II, 893. — DES LIGNERIS, M.: Dissertation, Bern 1907. — MARINE, D., u. W. W. WILLIAMS: Arch. int. Med. **1**, 349 (1908). — MARINE, D., u. C. H. LENHART: Ebenda **4**, 253 (1909). — ALQUIER, L.: C. r. Soc. Biol. **68**, 755 (1910). — PARREIRA, H.: C. r. Soc. Biol. **83**, 1193 (1920). — LOEB, L.: J. med. Res. **41**, 481 (1920). — LOEB, L., u. C. HESSELBERG: J. of exper. Med. **41**, 283 (1919—20). — LOEB, L.: Ebenda **481**. — HELLWIG, A.: Verh. dtsh. Ges. Chir. **47**, 211 (1923). — NICHOLSON, F. M.: J. of exper. Med. **39**, 63 (1924). — WEGELIN, C.: Handb. spec. pathol. Anat. Hist. **8**, 140 (1926) (ältere Lit.).

drüsen-gewebe der zurückgelassene Rest kompensatorisch hypertrophiert, ist Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen.

Das Epithel der Schilddrüse besitzt zweifellos die Fähigkeit der Regeneration, aber das Ausmaß der regenerativen Vorgänge nach teilweiser Schilddrüsenentfernung ist sehr verschieden. Als erster hat WAGNER 1884 eine kompensatorische Hypertrophie festgestellt. Manche späteren Untersucher fanden starke Massenzunahmen des im Körper zurückgelassenen Schilddrüsenrestes. Das Schilddrüsen-gewebe zeigt in der Regel eine Vermehrung der Epithelzellen durch Papillenbildung; die Zellen werden zylindrisch und weisen zahlreiche Mitosen auf. Das Kolloid ist an Menge vermindert und dünnflüssig, oder es ist aus den Follikeln ganz geschwunden. Diese Veränderungen sind schon nach 1—2 Wochen deutlich.

Wenn dieser histologische Befund nicht ausnahmslos erhoben wurde, und wenn viele Untersucher jede kompensatorische Hypertrophie vermißten, so liegt dies zweifellos daran, daß eine Reihe von Bedingungen, z. B. in erster Linie der Reichtum an zugeführtem Jod, für die histologischen Veränderungen nach der Teilresektion bestimmend sind. Wie S. 184 ausgeführt wird, kann die kompensatorische Hypertrophie durch Jodzufuhr unterdrückt werden.

Als Ausdruck einer kompensatorischen Hypertrophie während des intrauterinen Lebens sind die beschriebenen histologischen Veränderungen häufig bei den neugeborenen Tieren thyreoidektomierter Mütter beobachtet worden<sup>1</sup>.

Auch über das Schicksal *transplantierten Schilddrüsen-gewebes* liegen zahlreiche Untersuchungen vor<sup>2</sup>. Wie bei allen Gewebsarten überlebt das Transplantat dann am besten, wenn es körpereigen oder arteigen ist.

— MERKEL, F.: Beitr. klin. Chir. 140, 375 (1927). — BREITNER, B.: Erg. Chir. 21, 68 (1928). — Ders.: Klin. Wschr. 1929, 97. — VOGT. — u. a.

<sup>1</sup> HALSTED, W. S.: Johns Hopk. Hosp. Rep. 1, 373 (1896). — UKITA, T.: Acta Scholae med. Kioto 3, 287 (1919). — TANBERG, A.: Acta med. scand. (Stockh.) 56, 33 (1922) (ältere Lit.). — MARZA, E., u. V. MARZA: C. r. Soc. Biol. 101, 234, 236 (1929). — UKITA, T., u. K. YOSHITOMI: Nach Ber. Physiol. 52, 133 (1930).

<sup>2</sup> CRISTIANI, H.: Arch. de Physiol. 7, 65 (1895). — ENDERLEN, E.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 3, 474 (1898). — LÜBCKE, O.: Virchows Arch. 167, 490 (1902). — CRISTIANI, H.: C. r. Soc. Biol. 55, 679 (1903). — PFEIFFER, C.: Münch. med. Wschr. 1907, 1173. — STICH, R., u. M. MAKKAS: Beitr. klin. Chir. 60, 431 (1908). — BIRCHER, E.: Dtsch. Z. Chir. 98, 75 (1909). — BIEDL, A.: Inn. Sekr. 3. Aufl. 1, 242 (1916). — LOEB, L.: J. med. Res. 39, 39, 71 (1918). — Ders.: J. of exper. Med. 41, 285, 305 (1919 bis 1920). — SHARPEY-SCHAFFER, E.: The Endocrine Organs 1, 25 (1925). — BERBERICH, J., u. B. FISCHER-WASELS: Handb. inn. Sekr. 1, 337 (1928). — HINSCHBERGER, G.: C. r. Soc. Biol. 106, 234 (1931). — MAY, R. M.: Ann. de Physiol. 8, 336 (1932). — BREDT, H.: Arch. Entw. mechan. 125, 1 (1932) (Lit.) u. a.



Meist treten bald nach der Überpflanzung im Zentrum des Transplantates weitgehende degenerative Veränderungen an den Follikeln ein. Von der zweiten Woche ab sind in den Randpartien regenerative Vorgänge zu beobachten: Es bilden sich neue Follikel mit neuem Kolloid. Noch nach Monaten oder Jahren war histologisch normales Schilddrüsengewebe zu finden, wenn der Empfänger ein thyreoidektomiertes Tier war, d. h. wenn Mangel an Schilddrüsenhormon bei ihm bestand.

### III. Innervation und Sekretabgabe.

#### a) Die Wirkung der Nervendurchtrennung und Nervenreizung auf die Schilddrüse.

Die Hoffnung, durch Untersuchung der Schilddrüsenstruktur nach Durchtrennung oder nach Reizung der die Schilddrüse versorgenden Nerven, Einblicke in die Abhängigkeit der inneren Sekretion vom Zentralnervensystem zu gewinnen, hat sich nicht erfüllt. Die histologischen Befunde sprechen zwar dafür, daß echte sekretorische Nervenfasern vorhanden sind, denn es ließen sich außer den perifollikulären Geflechten Fäserchen nachweisen, die zwischen oder in den Follikel-epithelzellen endigen. Aber die Ergebnisse der zahlreichen Arbeiten lassen den sicheren Schluß nicht zu, daß eine nervöse Beeinflussung der Schilddrüsentätigkeit besteht.

Die eingeschlagenen Verfahren sind folgende: Man durchtrennte oder exstirpierte einseitig oder doppelseitig den Halssympathicus, die einzelnen sympathischen Cervicalganglien, die Nervi laryngei und den Nervus pharyngeus und verglich das histologische Bild der Schilddrüse oder des Schilddrüsenlappens mit dem einer unbeeinflussten Drüse oder mit dem Bild des anderen Lappens. Die Deutungen der Befunde der Autoren<sup>1</sup>, die Veränderungen fanden, brauchen hier im einzelnen nicht wiedergegeben zu werden, da sie auseinandergehen und sich widersprechen. Sie lassen um so weniger Rückschlüsse auf einen fördernden oder hemmenden Einfluß des sympathischen Nervensystems auf die Schilddrüsenfunktion zu, als einige Untersucher<sup>2</sup> jeden Einfluß der Sympathicusausschaltung auf den Aufbau der Schilddrüse vermißten.

<sup>1</sup> KATZENSTEIN, J.: Dtsch. med. Wschr. 1899, 796. — LÜBCKE, O.: Virchows Arch. 167, 490 (1902). — WIENER, H.: Arch. f. exper. Path. 61, 297 (1909). — MISSIROLI, A.: Pathologica 1, 714 (1909). — REINHARD, W.: Dtsch. Z. Chir. 180, 171, 174, 177 (1923). — TRONCONI, V.: Boll. Soc. Biol. sper. 4, 427 (1929). — GALAMINI, A.: Ebenda 6, 94 (1931). — Weitere Lit. bei WEGELIN, C. a. a. O. S. 62.

<sup>2</sup> WALKER, M. L.: Quart. J. exper. Physiol. 1923, Supl. 231. — SCHIFF, E., u. K. A. HEINRICH: Dtsch. med. Wschr. 1924, 1756. — KURGONO, H.: Virchows Arch. 257, 430 (1925). — CRAWFORD, J. H., u. J. N. J. HARTLEY: J. of exper. Med. 42, 179 (1925). — SMITH, J. H., u. H. C. MOLOY: Anat. Rec. 45, 393 (1930). — VOGT, M.: Arch. f. exper. Path. 162, 129 (1931).

Ebensowenig brachten die Beobachtungen an Tieren, deren Halsvagus durchtrennt worden war, eindeutige Ergebnisse<sup>1</sup>.

Weitere Versuche über den Einfluß der *Sympathicusreizung*<sup>2</sup> hatten ebenfalls ganz wechselnde Resultate, so daß sie zur Entscheidung der Frage nicht zu verwerten sind. Nach HÜRTHLE hat stundenlange intermittierende Reizung der Nervi laryngei beim Hunde keinen Einfluß auf das histologische Bild der Schilddrüse. Weiter unten mitzuteilende Experimente über den Einfluß der Sympathicusreizung auf den Jodgehalt der Schilddrüse ergaben ebenfalls keinen sicheren Beleg dafür, daß die zur Schilddrüse ziehenden sympathischen Fasern auf die Bildung oder Abgabe des Schilddrüsenhormones Einfluß haben.

#### b) Physiologische Versuche zum Nachweis der sekretorischen Schilddrüseninnervation.

Bei periodischer Reizung des Sympathicus — nicht des Vagus — treten in der Schilddrüse Aktionsströme auf<sup>3</sup>. Der Typus der Stromschwankungen ist der eines langsam abklingenden Drüsenstromes mit langer Latenzzeit. Diese Tatsache spricht am ehesten dafür, daß die sympathischen Nerven die in der Schilddrüse sich abspielenden Stoffwechselforgänge beeinflussen, z. B. die Sekretion. Aber es ist nicht gelungen, nach der Reizung des Halssympathicus einen vermehrten Übertritt von Thyreoglobulin in das Schilddrüsenvenenblut und in die Lymphe mit Hilfe der Präcipitinreaktion (S. 17) nachzuweisen. Durch Verfütterung von Schilddrüse, die nach Sympathicusreiz entnommen worden war, wurde keine andere Beeinflussung der Acetonitrilresistenz (S. 36) erzeugt wie durch normale Drüse; und mit Schilddrüsenvenenblut von Tieren, deren Nervus laryngeus sup. gereizt wurde, konnte keine Wirkung auf das Wachstum von Kaulquappen erzielt werden.

Der erfolgreiche Nachweis einer Steigerung der Schilddrüsensekretion durch dauernden Sympathicusreiz schien CANNON und Mitarbeitern<sup>4</sup> auf folgende Weise gelungen zu sein: Bei Katzen wurde der zentrale Abschnitt des rechten Nervus phrenicus mit dem peripheren Abschnitt des rechten Halssympathicus vereinigt. Bei vier überlebenden Tieren traten Zeichen von Hyperthyreose auf. Die Pulsfrequenz wurde erhöht (im Durchschnitt 222 gegen 165 bei normalen Tieren), die Tiere magerten ab, sie neigten zu Diarrhöen und bekamen Haarausfall; bei einem Tier bildete sich ein rechtsseitiger Exophthalmus aus.

<sup>1</sup> DEMEL, R., u. Mitarb.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36**, 306 (1926).

<sup>2</sup> Siehe bei WEGELIN. — HÜRTHLE, K.: Pflügers Arch. **56**, 1 (1894). — DOBRZANIECKI, W., u. M. ARON: C. r. Soc. Biol. **104**, 1321 (1930). — SMITH u. MOLOY.

<sup>3</sup> CANNON, W. B., u. MCKEEN CATTELL: Amer. J. Physiol. **41**, 39 u. 74 (1916).

<sup>4</sup> CANNON, W. B., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **36**, 363 (1914); **40**, 126 (1916).

In mehrfachen Untersuchungen<sup>1</sup> ist es jedoch nicht gelungen, die Ergebnisse dieses Experimentes zu bestätigen.

Einen zweiten, anscheinend ebenfalls positiven Nachweis brachte eine weitere Arbeit der CANNONSchen Schule<sup>2</sup>. Bei Katzen, deren sympathische Herznerven durchtrennt worden waren, trat auf eine einige Minuten lang anhaltende intermittierende periodische Reizung des Halssympathikus nach einiger Zeit eine Pulsbeschleunigung auf (z. B. in 50 Minuten von 200 auf 222), die langsam wieder zurückging. Da die Frequenzzunahme fehlte, wenn die Schilddrüse entfernt worden war, wurde sie als Folge einer Thyroxinausschüttung gedeutet. Diese Befunde konnten jedoch später nicht mehr regelmäßig erhoben werden und sind deshalb ebenfalls nur von beschränktem Wert.

In neueren Versuchen hat HANEY<sup>3</sup> bei Kaninchen den Sympathikus beiderseits tief am Halse durchschnitten und das periphere Ende tetanisch, 1—3 Stunden lang, intermittierend gereizt. Nach ungefähr zwei Tagen war eine deutliche Steigerung der Wärmeproduktion festzustellen. Das Maximum der Stoffwechseleerhöhung wurde innerhalb von 14 Tagen erreicht und betrug im Durchschnitt von 26 Versuchen + 29% des Grundumsatzes. Nach 40—60 Tagen war die Wirkung abgeklungen. Bei Tieren, welchen die Schilddrüse unmittelbar nach der Reizung extirpiert wurde, stieg die Wärmeproduktion innerhalb der ersten beiden Tage an und sank dann ab wie nach der Entfernung der Schilddrüse bei unbeeinflussten Tieren. Auch bei seit mindestens zwei Wochen schilddrüsenlosen Tieren mit erniedrigtem Grundumsatz wurde durch die Reizung noch eine ähnliche, rasch vorübergehende Steigerung der Wärmeproduktion hervorgerufen.

Diese Versuche lassen zwar die Deutung zu, daß die Schilddrüse an der allmählich eintretenden, lange Zeit anhaltenden Stoffwechselsteigerung beteiligt war; sie beweisen aber nicht, daß die sekretorischen Impulse, welche die Schilddrüse in einem gesteigerten Funktionszustand gehalten haben können, notwendig durch den Sympathikus bzw. überhaupt auf nervösem Wege zur Schilddrüse gelangt sein müssen.

Weitere Versuche, die Hormonausschüttung durch Reizung der Schilddrüsenerven auf physiologischem Wege nachzuweisen, stammen aus der ASHERSchen Schule. Nach ASHER und FLACK<sup>4</sup> wirkt der Depressorreiz während einer Reizung der Schilddrüsenerven stärker auf

---

<sup>1</sup> BURGET, G. E.: Amer. J. Physiol. **44**, 492 (1917). — MARINE, D., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **45**, 268 (1918). — TROELL, A.: Arch. int. Med. **17**, 382 (1916) (zitiert nach v. DYKE).

<sup>2</sup> CANNON, W. B., u. P. E. SMITH: Amer. J. Physiol. **60**, 476 (1922) (siehe dagegen ASHER u. FLACK).

<sup>3</sup> HANEY, H. F.: Amer. J. Physiol. **102**, 249 (1932).

<sup>4</sup> ASHER, L., u. M. FLACK: Z. Biol. **55**, 83 (1911).

den Blutdruck. Ob die Annahme von ASHER und FLACK, daß diese Reaktionsveränderung die Folge einer Mehrabgabe von Schilddrüsenhormon sei, zu halten ist, scheint fraglich (siehe S. 32 u. 219). Außerdem fand BRUN<sup>1</sup> in einer Nachuntersuchung bei gleicher Versuchsanordnung keine sichere Steigerung der Depressorerregbarkeit.

In einer Reihe späterer Untersuchungen hat ASHER<sup>2</sup> angenommen, daß die Exstirpation des Ganglion cervicale infer. einer Entnervung der Schilddrüse entspricht und hat vor und nach diesem Eingriff die Resorption von parenteral zugeführten Lösungen, die Beeinflussung des Chlorspiegels im Blute durch intraperitoneale Injektion von Zuckerköschung und die Wirksamkeit von Diureticis z. B. von Euphyllin untersucht. Der Einfluß der Ganglionexstirpation wurde mit dem der Schilddrüsenentfernung verglichen und aus der teilweisen Übereinstimmung der Befunde nach beiden Eingriffen der Schluß gezogen, daß sekretorische Nervenbahnen für die Schilddrüse im Sympathicus verlaufen, deren Unterbrechung einen Ausfall der Schilddrüsensekretion zur Folge haben soll.

Gegen diese Befunde der ASHERschen Schule ist einzuwenden, daß zur Prüfung des Schilddrüseninflusses kaum übersehbare Funktionen des Organismus gewählt wurden, die von vornherein eine sichere Beurteilung unmöglich erscheinen lassen.

Auf Veranlassung von P. TRENDELENBURG hat M. VOGT<sup>3</sup> versucht, die Bedeutung des Sympathicus für die Funktion der Schilddrüse auf einem Teilgebiet des Stoffwechsels an einer genau bekannten, reproduzierbaren und gut demonstrierbaren Reaktion der Thyreoidea nachzuweisen.

Als besonders geeignet erwies sich die Untersuchung der histologischen Veränderungen an der Schilddrüse durch Hungern und darauf folgende reichliche Ernährung (Näheres S. 172).

Der Ablauf dieser Veränderungen wurde nach teilweiser und vollständiger Ausschaltung des Sympathicus geprüft. Bei Ratten wurde einseitig oder beiderseitig das Ganglion cervicale supremum mit dem anschließenden Ramus intergangliaris entfernt und in einem Teil der Versuche auch die Nervi recurrentes durchschnitten; bei Kaninchen wurde in einer Serie der Halssympathicus beiderseits total exstirpiert, in einer zweiten Serie das Halsmark in der Höhe des 5. oder 6. Brustwirbels durchtrennt.

Es konnte in keinem Falle eine Abänderung der histologischen Fütterungsreaktion an der Schilddrüse des Hungertieres nachgewiesen

<sup>1</sup> BRUN, F.: Bei BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl. I, 312 (1916).

<sup>2</sup> ASHER, L., u. O. PFLUGER: Z. Biol. 87, 115 (1928). — HONDA, T.: Biochem. Z. 197, 72 (1928). — WÄCHTER, E.: Z. Biol. 88, 227 (1929).

<sup>3</sup> VOGT, M.: Arch. f. exper. Path. 162, 129 (1931).

werden. Die sympathische Innervation ist für die Anpassung der Schilddrüsentätigkeit an die Schwankungen der Nahrungsaufnahme nicht notwendig.

#### IV. Chemie<sup>1</sup>.

Den ersten erfolgreichen Versuch, über die Natur des wirksamen Stoffes der Schilddrüse Aufschluß zu erhalten, unternahm auf Anregung des Chirurgen KRASKE im Jahre 1895 der Freiburger medizinische Chemiker BAUMANN<sup>2</sup>. Er stellte dabei fest, daß die Schilddrüse Jod in sehr fester Bindung enthält, und er versuchte daraufhin durch Säurehydrolyse der Schilddrüsen-eiweißstoffe zur Isolierung eines wirksamen Körpers zu gelangen. Über das von BAUMANN dargestellte Thyrojodin oder Jodothyrin wird weiter unten berichtet werden. Es handelt sich bei ihm nicht um das unveränderte Hormon der Schilddrüse, sondern es ist, wie BAUMANN schon selbst vermutete, ein jodreiches künstliches Spaltprodukt des Schilddrüsen-eiweißes.

Aus verschiedenen Beobachtungen ergab sich, daß nahezu die gesamte wirksame Substanz der Schilddrüse durch Eiweißfällungsmittel aus den Auszügen entfernt werden kann. So erwiesen sich eiweißfreie Auszüge als unwirksam auf das Myxödem<sup>3</sup>, und sie haben höchstens einen sehr geringen fördernden Einfluß auf die Kaulquappenmetamorphose<sup>4</sup>.

*Thyreoglandol*, ein sehr jodarmes, eiweißfreies Schilddrüsenhandelspräparat, ist auf die Kaulquappenmetamorphose nicht oder kaum wirksam<sup>5</sup>. — Die Angabe von ABELIN<sup>6</sup>, daß das eiweißfreie, sehr jodarme Schilddrüsenpräparat Thyreoglandol auf den Eiweißstoffwechsel fördernd wirkt, ist wahrscheinlich nicht richtig. Nach FUKUI<sup>7</sup> fehlt dem Thyreoglandol die das Leberglykogen vermindernde Wirkung der Schilddrüse, und MARK und STRADAL<sup>8</sup> fanden am Hunde das Thyreoglandol auf Pulsfrequenz und Stoffwechsel fast unwirksam; SCHENK<sup>9</sup> fand bei thyrektomierten Tieren eine ganz unbedeutende Stoffwechselwirkung.

<sup>1</sup> Über ältere Versuche der Abtrennung von Eiweißkörpern aus der Schilddrüse siehe BUBNOW, N. A.: Z. physiol. Chem. **8**, I (1883). — GOURLAY, F.: J. of Physiol. **16**, 23 (1894). — Über weitere Ergebnisse der Schilddrüsenchemie siehe: GUGGENHEIM, M.: Handb. inn. Sekr. **2**, 36 (1929). — HARRINGTON, C. R.: The Thyroid Gland its Chemistry and Physiology, London 1933.

<sup>2</sup> BAUMANN, E.: Z. physiol. Chem. **21**, 319 (1895).

<sup>3</sup> LANZ, W.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **29**, 285 (1916—17). — HUTCHINSON, R., u. M. C. EDIN: Brit. med. J. **1896**, I., 722.

<sup>4</sup> ROMEIS, B.: Pflügers Arch. **173**, 422 (1919).

<sup>5</sup> ZONDEK, B.: Z. Geburtsh. **88**, 237 (1925). — ROMEIS.

<sup>6</sup> ABELIN, I.: Biochem. Z. **80**, 259 (1917).

<sup>7</sup> FUKUI, T.: Pflügers Arch. **210**, 410 (1925).

<sup>8</sup> MARK, R. E., u. A. STRADAL: Pflügers Arch. **212**, 486 (1926).

<sup>9</sup> SCHENK, P.: Arch. f. exper. Path. **92**, I (1922).

Nahezu alles Jod geht beim Ausfällen der Eiweißkörper in den Niederschlag<sup>1</sup>. Daher wurde schon bald nach den Veröffentlichungen BAUMANNs die Annahme geäußert, daß das jodhaltige Hormon der Schilddrüse ein Eiweißkörper sei. Mit besonderem Nachdruck vertrat BLUM<sup>2</sup> diese Anschauung.

Die *jodhaltigen Eiweißkörper* können der frischen Schilddrüse durch reichlich Wasser oder physiologische Kochsalzlösung fast quantitativ entzogen werden<sup>3</sup>, während beim Trocknen der Schilddrüse eine Veränderung der Eiweißstoffe eintritt, die zur Folge hat, daß die jodhaltigen Eiweißstoffe weder von physiologischer Kochsalzlösung noch von Phosphat-Puffergemischen mit  $p_H$  7,4 aufgenommen werden<sup>4</sup>. Die Art der Trocknung ist jedoch auf die Extrahierbarkeit nicht ohne Einfluß<sup>5</sup>.

Der wirksame Jod-Eiweißkörper der Schilddrüse gehört zu den Globulinen<sup>6</sup>. OSWALD<sup>7</sup> gewann ihn durch Halbsättigung der mit physiologischer Kochsalzlösung bereiteten Schilddrüsenauszüge oder der Schilddrüsenpreßsäfte mit Ammonsulfat. Der ausflockende Niederschlag wird gereinigt, indem aus seiner Lösung durch Zusatz von Alkohol, Aceton oder Essigsäure der jodhaltige Eiweißkörper ausgefällt wird.

BARNES<sup>8</sup> extrahiert die frische Schilddrüse mit 0,1 m Natriumacetatlösung und fällt das Jodthyreoglobulin mit verdünnter Essigsäure im isoelektrischen Punkt. Das Verfahren ist weniger zeitraubend und liefert ein besonders gut lösliches Präparat, wenn der Säureniederschlag schon nach 1—2 Stunden — bevor die Fällung vollständig ist — abgetrennt wird.

Das *Thyreoglobulin* (Jodthyreoglobulin) ist in den Schilddrüsen in sehr wechselnden Mengen (10—50% des Trockengewichtes) enthalten. Es ist in destilliertem Wasser sehr schlecht löslich, in Neutralsalzlösungen und Alkalien gut löslich. Aus der alkalischen Lösung wird es durch Säurezusatz ausgefällt. Ein Überschuß von Essig- oder Salzsäure wirkt wieder auflösend. Die üblichen Eiweißfällungsmittel wirken niederschlagsbildend.

Der Jodgehalt der verschiedenen Jodthyreoglobulinproben schwankt stark<sup>9</sup>. Aus normalen Schilddrüsen gewann NÜRNBERG Globuline mit

<sup>1</sup> TAMBACH, R.: Z. Biol. **36**, 549 (1898). — OSWALD, A.: Z. physiol. Chem. **27**, 14 (1899).

<sup>2</sup> BLUM, F.: Z. physiol. Chem. **26**, 160 (1898).

<sup>3</sup> BAUMANN. — TAMBACH. — OSWALD.

<sup>4</sup> KENDALL, E. C.: Thyroxine, New York 1929.

<sup>5</sup> REES, H. G., u. A. H. SALWAY: Quart. J. Pharmac. Pharmacol. **5**, 627 (1932).

<sup>6</sup> BAUMANN, E., u. E. ROOS: Z. physiol. Chem. **21**, 481 (1896).

<sup>7</sup> OSWALD, A.: Z. physiol. Chem. **27**, 14 (1899). — Pflügers Arch. **79**, 450 (1900). — BLUM. — NÜRNBERG, A.: Biochem. Z. **16**, 87 (1909).

<sup>8</sup> BARNES, B. O.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 680 (1932).

<sup>9</sup> OSWALD, A.: a. a. O. und Beitr. chem. Physiol. Path. **2**, 545 (1902).

0,59—0,89% Jod. Nach OSWALD kann der Jodgehalt von 0,04 bis über 1% ansteigen. Der Gehalt des Thyreoglobulin an C, H, N und S ist einigermaßen konstant (gegen 52%, 7%, 16% und 2%)<sup>1</sup>.

Bei fraktionierter Eiweißfällung durch Zusatz von kolloidalem Eisenhydroxyd zu Schilddrüsenpreßsaft erhält man bei bestimmtem Mengenverhältnis einen Jodeiweißkörper mit maximal 1,8% Jod<sup>2</sup>.

Bei der nach BAUMANN'S Angaben durchgeführten Säurehydrolyse konnte aus Jodthyreoglobulin ein Produkt gewonnen werden, dessen Jodgehalt und sonstige Eigenschaften denen des unmittelbar aus Schilddrüsen bereiteten Jodothyris (siehe S. 18) entsprachen<sup>3</sup>. Das nach OSWALD bereitete Thyreoglobulin wirkt nach der intravenösen Einspritzung bei Kaninchen als Antigen; das Serum des behandelten Tieres gewinnt die Fähigkeit, in Lösungen von Thyreoglobulin aller Tierarten Präcipitate zu bilden<sup>4</sup>. Man hat diese Reaktion benutzt, um die Abgabe des Thyreoglobulins aus der Schilddrüse zu verfolgen (siehe S. 71).

Das Jodthyreoglobulin entfaltet alle für die Schilddrüse typischen pharmakologischen Wirkungen; so bessert es die Erscheinungen des Myxödems<sup>5</sup>, es erhöht den Grundumsatz<sup>6</sup>, es fördert die Kaulquappen- und Axolotlmetamorphose<sup>7</sup> und erhöht die Resistenz der Mäuse gegen Acetonitril<sup>8</sup>.

Ein zweiter, von OSWALD aus der Schilddrüse erhaltener Eiweißkörper, ein Nucleoprotein, das durch stärkere Sättigung der Auszüge mit Ammoniumsulfat gewonnen wird, ist dagegen wirkungslos.

Zu dem oben schon kurz erwähnten *Jodothyris* gelangte BAUMANN<sup>9</sup> durch Einwirkenlassen von 10% iger Schwefelsäure in der Siedehitze auf Schilddrüsenewebe. Das hierbei zum größten Teil ungelöst gebliebene wirksame Produkt wurde mit siedendem 85% igem Alkohol

— Pflügers Arch. 164, 506 (1916). — BLUM, F.: Z. physiol. Chem. 26, 160 (1898). — Ders. u. R. GRÜTZNER: Ebenda 91, 400 (1914). — NÜRNBERG.

— Siehe auch GUTMAN, A. B., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 97, 303 (1932).

<sup>1</sup> OSWALD. — NÜRNBERG.

<sup>2</sup> LUNDE, G., u. K. WÜLFERT: Endokrinol. 4, 401 (1929).

<sup>3</sup> OSWALD. — NÜRNBERG.

<sup>4</sup> HICKS, C. S.: J. of Physiol. 62, 198 (1926). — HEKTOEN, L., A. J. CARLSON, u. R. SCHULHOF: J. amer. med. Assoc. 81, 86 (1923). — Amer. J. Physiol. 81, 861 (1927).

<sup>5</sup> OSWALD. — PICK, E. P., u. F. PINELES: Z. exper. Path. u. Ther. 7, 518 (1909—10). — LANZ, W.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 29, 285 (1916—17).

<sup>6</sup> MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. 33, 268 (1897). — BARNES, B. O.: Amer. J. Physiol. 101, 583 (1932).

<sup>7</sup> ROMEIS, B.: Biochem. Z. 141, 121 (1923). — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. 63, 557 (1928).

<sup>8</sup> HUNT, REID: Arch. int. Med. 35, 671 (1925).

<sup>9</sup> BAUMANN, E.: Z. physiol. Chem. 21, 319 (1895). — Ders. u. E. ROOS: Ebenda 481. — Siehe auch v. FÜRTH, O., u. C. SCHWARZ: Pflügers Arch. 124, 113 (1908).

ausgezogen. Nach dem Entfernen der Fette aus dem Rückstand des Alkoholauszuges wurde das wirksame Produkt mit 5% iger Natronlauge gelöst und mit Essigsäure wieder ausgefällt.

Das so erhaltene Thyrojin oder Jodothyryn ist ein bräunliches Pulver, das in Wasser fast unlöslich, in Alkohol schwer löslich und in Alkalien leicht löslich ist. Es gibt keine Eiweißreaktionen mehr. Sein Gehalt an Jod schwankt sehr; man erhielt Proben mit 2,9—14,5% Jod, meist enthielt es gegen 10%.

Jodothyryn ist kein einheitlicher Körper. In der Schilddrüse ist es nicht präformiert vorhanden. Denn während Jodothyryn mit Alkohol gelöst werden kann, geht aus der nicht hydrolysierten Schilddrüse kein Jodothyryn in den umgebenden Alkohol<sup>1</sup>.

Das Jodothyryn entfaltet die typischen pharmakologischen Schilddrüsenwirkungen: Es verkleinert den Kropf und vermehrt den Gesamt-, den Eiweiß-, Fett- und den Kohlehydratstoffwechsel<sup>2</sup>, es fördert die Kaulquappenmetamorphose<sup>3</sup>, es erhöht die Acetonitrilresistenz der Mäuse<sup>4</sup>. Beim Vergleich der Wirkungen des Jodothyryns mit der Wirkung von Schilddrüsenpulver gleichen Jodgehaltes wurde aber oft beobachtet, daß die Wirksamkeit des Jodothyryns hinter der Wirksamkeit von Schilddrüsenmengen oder Jodthyreoglobulin mit gleichem Jodgehalt wesentlich zurücksteht, z. B. bei Versuchen am Grundumsatz und N-Stoffwechsel Myxödematöser<sup>5</sup>, bei der Feststellung der Resistenzsteigerung gegen Acetonitril<sup>6</sup>, bei der Beobachtung des Einflusses auf die myxödematösen Erscheinungen thyreoidektomierter Ziegen<sup>7</sup> und auf die Pulsfrequenz des Hundes<sup>8</sup>.

Den Hydrolyseversuchen BAUMANNs, die zur Darstellung eines zwar wirksamen, aber zweifellos unreinen Spaltproduktes geführt hatten, folgten zahlreiche weitere Arbeiten über die hydrolytische Spaltbarkeit des Schilddrüsen-eiweißes und den Einfluß der Spaltungen auf die

<sup>1</sup> BLUM, F.: Z. physiol. Chem. **26**, 160 (1898).

<sup>2</sup> ROOS, E.: Z. physiol. Chem. **22**, 18 (1896). — Münch. med. Wschr. **1896**, 1157. — GRANITZ, E.: Münch. med. Wschr. **1896**, 312. — HENNIG, A.: Ebenda **313**. — MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. **33**, 269 (1897). — FUKUI, T.: Pflügers Arch. **210**, 410 (1925).

<sup>3</sup> ROMEIS, B.: Z. exper. Med. **4**, 378 (1916); **5**, 99 (1917). — Biochem. Z. **141**, 121 (1923).

<sup>4</sup> HUNT, REID u. A. SEIDELL: J. of Pharmacol. **2**, 15 (1910). — HUNT, REID: Amer. J. Physiol. **63**, 257 (1923). — TRENDELENBURG, P.: Biochem. Z. **29**, 396 (1910).

<sup>5</sup> MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. **33**, 269 (1897), **52**, 201 (1904). — KOCHER, A.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **29**, 309 (1916—17).

<sup>6</sup> HUNT. — KOCH, F. C.: J. of biol. Chem. **14**, 101 (1913).

<sup>7</sup> PICK, E. P., u. F. PINELES: Z. exper. Path. u. Ther. **7**, 518 (1909—10). — v. FÜRTH u. SCHWARZ.

<sup>8</sup> MARK, R. E.: Pflügers Arch. **209**, 437 (1925).



Wirksamkeit. Die wichtigeren Ergebnisse dieser Arbeiten waren folgende:

Als Endprodukte der Spaltung<sup>1</sup> wurden zahlreiche Aminosäuren erhalten, darunter auch das Tryptophan und das Tyrosin. NÜRNBERG kam zu der, wie zu zeigen sein wird, richtigen Überzeugung, daß das Jod tyrosingebunden sei; aber die Isolierung von Dijodtyrosin gelang ihm nicht.

Bei energischer Spaltung mit starken Alkalien und Säuren, bei langanhaltender peptischer und tryptischer Verdauung, bei Autolyse und Fäulnis ging der Hauptanteil oder die Gesamtmenge des Jodes in anorganische Form über, und die Spaltungsgemische besaßen keine Schilddrüsenwirkung mehr<sup>2</sup>. Aber bei schonend durchgeführtem fermentativem Abbau der Schilddrüse wurde kein Jod frei, und die Spaltprodukte zeigten zum Teil die typische Wirksamkeit<sup>3</sup>.

In keiner dieser Arbeiten gelang es, chemisch reine Stoffe mit Schilddrüsenwirksamkeit zu erhalten. Dieses Ziel wurde erst Ende 1914 von KENDALL erreicht, der erneut und systematisch den Einfluß der Hydrolyse auf das Schilddrüsenprotein untersuchte.

KENDALL wandte, wie vor ihm ROOS, OSWALD und NÜRNBERG, die Alkalihydrolyse an; Jodothyrin hatte sich als verhältnismäßig stabil gegen Alkalieneinwirkung erwiesen<sup>4</sup>. KENDALL<sup>5</sup> fand, daß nach mehrstündiger Einwirkung von 5% iger kochender Natronlauge auf Zusatz von Säure im Überschuß ein Produkt ausfiel, das 40% des vorhanden gewesenen Jodes enthielt. Während der säurelösliche Anteil keine pharmakologischen Wirkungen zeigte, entfaltete dieser säureunlösliche Anteil bei Menschen und Tieren die typischen Schilddrüsenwirkungen. Nach verschiedenen vergeblichen Versuchen, aus dem säureunlöslichen Anteil zu jodreicheren wirksamen Produkten zu kommen, gelang dies durch erneute alkalische Hydrolyse mit 10% iger Lösung von Bariumhydrat (24 Stunden lang). Etwa die Hälfte des Jodes war danach in einer in Bariumhydroxyd löslichen Form vorhanden. Der Rest blieb in ungelöster Form. Durch wiederholte Behandlungen mit Bariumhydroxyd

<sup>1</sup> OSWALD, A.: a. a. O. — Arch. f. exper. Path. **60**, 115 (1909); **63**, 263 (1910). — NÜRNBERG, A.: a. a. O. — Beitr. chem. Physiol. Path. **10**, 125 (1907).

<sup>2</sup> OSWALD. — BLUM. — PICK u. PINELES.

<sup>3</sup> HUTCHISON, R.: J. of Physiol. **23**, 178 (1898—99). — PICK u. PINELES. — CAMERON, A. T., u. J. CARMICHAEL, nach KENDALL, E. C.: Thyroxine, New York 1929. — ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. **162**, 99 (1915); **175**, 187 (1919). — Ders. u. O. SCHIFFMANN: Ebenda **183**, 197 (1920). — ROMEIS, B.: Z. exper. Med. **6**, 101 (1918). — Biochem. Z. **133**, 97 (1922).

<sup>4</sup> ROOS.

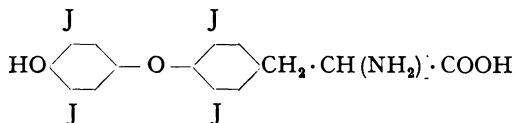
<sup>5</sup> KENDALL, E. C.: J. biol. Chem. **20**, 501 (1915). — Ebenda **39**, 125 (1919). — J. amer. med. Assoc. **64**, 2042 (1915). — Thyroxine, New York 1929. — Ders. u. D. G. SIMONSEN: J. biol. Chem. **80**, 357 (1928).

gelang es, immer jodreichere Produkte zu erhalten, schließlich mit 47% Jod. Die alkoholische Lösung desselben hinterließ nach dem Verdampfen des Alkohols einen alkoholunlöslichen weißlichen Rückstand mit 60% Jod in organischer Bindung. Nach Auflösen in alkalischem Alkohol fielen auf Säurezusatz nadelförmige Krystalle aus. Dieser krystallinische Niederschlag zeigte nach der subcutanen Einspritzung seiner Lösungen bei Hunden und myxödematösen Menschen die typischen Schilddrüsenwirkungen.

Die bei den Versuchen zur Ermittlung der chemischen Konstitution erhaltenen Ergebnisse brachten KENDALL und OSTERBERG<sup>1</sup> zu der Ansicht, daß die krystallinische Substanz Trijod-2 oxy-Tetrahydroindol-3-propionsäure sei, so gaben sie ihr den Namen Thyroxindol oder abgekürzt *Thyroxin*.

Die Ausbeute an Thyroxin war zunächst sehr gering: Es wurden aus 3000 Kilo frischer Schilddrüsensubstanz nur 33 g Thyroxin gewonnen. Später verbesserte HARINGTON<sup>2</sup> die Ausbeute wesentlich, indem er das Schilddrüsenewebe einer milderen alkalischen Hydrolyse (mehrstündiges Kochen mit 10% iger Lösung von Bariumhydroxyd) unterwarf. Er erhielt bis 1,3 g Thyroxin aus einem Kilo Schilddrüse, d. i. etwas über 14% des in der Schilddrüse vorhanden gewesenen Jodes.

An der Richtigkeit der KENDALLSchen Strukturformel des Thyroxins war bald nach ihrer Veröffentlichung gezweifelt worden. Daß diese Zweifel berechtigt waren, zeigte HARINGTON. Er entfernte das Jod des Thyroxins durch Wasserstoff in Gegenwart von Palladium und stellte fest, daß das Desjodothyroxin mit dem synthetisch dargestellten p-Hydroxyphenyläther des Tyrosins identisch ist. Die unmittelbare Einführung der vier Jodatome, die jenes Molekül zum Thyroxin machen mußten, gelang nicht. Aber vom Trijodnitrobenzol ausgehend, glückte die Synthese des p-Hydroxy-dijod-phenyläthers des Dijodtyrosins.



Dieser synthetisch gewonnene Stoff ist in jeder Beziehung mit dem aus der Schilddrüse erhaltenen Thyroxin identisch<sup>3</sup>; er besitzt auch die typischen pharmakologischen Eigenschaften der Schilddrüse<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> KENDALL, E. C., u. A. E. OSTERBERG: J. biol. Chem. **40**, 265 (1919).

<sup>2</sup> HARINGTON, C. R.: Biochemic. J. **20**, 300 (1926).

<sup>3</sup> HARINGTON, C. R., u. G. BARGER: Biochemic. J. **21**, 169 (1927).

<sup>4</sup> LYON, D. M.: Biochemic. J. **21**, 181 (1927). — ABDERHALDEN, E., u. J. HARTMANN: Pflügers Arch. **117**, 561 (1927). — GADDUM, J. H.: J. of Physiol. **64**, 246 (1927). — MÖLLER, E., u. Mitarb.: Acta med. scand. (Stockh.) **74**, 85 (1930). — u. a.

Das Thyroxin,  $C_{15}H_{11}O_4NJ_4$ , ist unlöslich in Wasser und in organischen Lösungsmitteln. Es löst sich leicht in Alkohol, dem ein Alkali oder ein saures Salz zugesetzt wurde. Die Löslichkeit ist in verdünnten Säurelösungen gering; z. B. beträgt sie in n-Schwefelsäure nur 1:77 000.

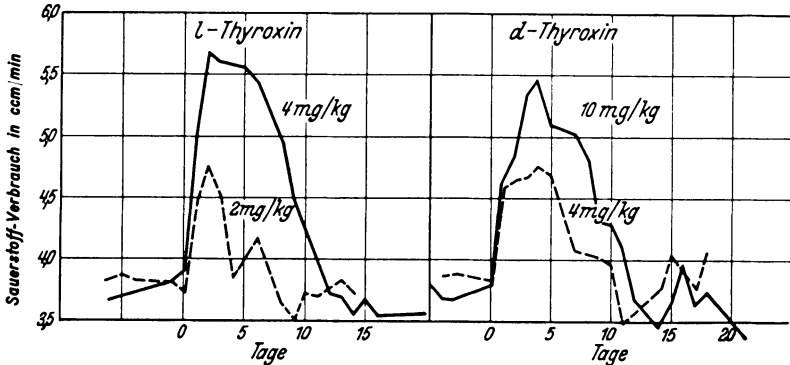


Abb. 1. Ratten. Sauerstoffverbrauch. Vergleich der Wirkung von l- und d-Thyroxin. Bei o einmalige subcutane Injektion von 4 mg Thyroxin = 2,6 mg Jod pro kg (nach Gaddum).

Mit Alkalien bildet Thyroxin zum Teil besser lösliche Salze. Der Jodgehalt des Thyroxins beträgt 65,3%. Bei  $231-233^{\circ}C$  beginnt es, sich unter Jodentwicklung zu zersetzen.

Thyroxin besitzt ein typisches Absorptionsspektrum im Ultraviolett. Der Gipfel der Absorption liegt bei der Wellenlänge von  $325 \mu\mu^1$ .

Bei der Isolierung aus der Schilddrüse und bei der Synthese entsteht optisch inaktives Thyroxin. Es gelang HARINGTON<sup>2</sup>, die beiden optischen Isomeren darzustellen. In der unverarbeiteten Drüse ist es in der l-Form vorhanden<sup>3</sup>; mit Hilfe proteolytischer Fermente kann auch aus der Schilddrüse l-Thyroxin isoliert werden. Das l-Thyroxin ist auf den Stoffwechsel der Ratte und auf die Metamorphose der Kaulquappen (bis 3mal) stärker wirksam als das d-Thyroxin (Abb. 1).

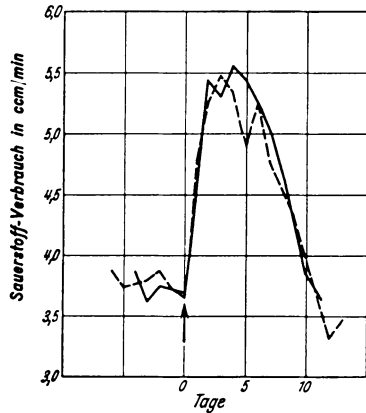


Abb. 2. Ratten (2 Tiere). Wirkung einer einmaligen subcut. Injektion von 340 mg Thyreoglobulin pro kg auf den Sauerstoffverbrauch. Der Jodgehalt von 340 mg Thyreoglobulin entspricht dem von 4 mg Thyroxin = 2,6 mg Jod (vergleiche die Abb. 1) [nach Gaddum].

<sup>1</sup> ABDERHALDEN, E., u. E. ROSSNER: Z. physiol. Chem. **169**, 223 (1927).  
 — GRAUBNER, W.: Z. exper. Med. **63**, 527 (1928). — MÖLLER u. Mitarb.  
<sup>2</sup> HARINGTON, C. R.: Biochemic. J. **22**, 1429 (1928). — GADDUM.  
<sup>3</sup> HARINGTON, C. R., u. W. T. SALTER: Biochemic. J. **24**, 456 (1930).  
 — GADDUM, J. H.: J. of Physiol. **68**, 382 (1930).

Wenn wiederholt festgestellt wurde<sup>1</sup>, daß Thyroxin schwächer wirksam ist als Schilddrüse mit gleichem Jodgehalt, so mag das zum Teil daran liegen, daß nicht das im Organismus zu vermutende l-Thyroxin, sondern die Racemform zum Vergleich benutzt wurde. Nach subcutaner Zufuhr bei der Ratte haben gleiche Jodmengen enthaltende Gaben von l-Thyroxin und Jodthyreoglobulin die gleiche stoffwechselerhöhende Wirksamkeit<sup>2</sup> (vergl. Abb. 2 mit Abb. 1).

KREITMAIR<sup>3</sup> fand Thyroxinpräparate im Handel, welche bei der biologischen Prüfung eine sehr geringe Wirksamkeit zeigten; worauf die schlechte Wirksamkeit zurückzuführen war, wurde nicht aufgeklärt.

Aus wirksamem Jodothyryn-BAUMANN läßt sich nach KENDALL nur gelegentlich Thyroxin darstellen, oft dagegen nicht, obwohl Thyroxin durch 10%ige siedende Schwefelsäure nicht zerstört wird, und obwohl zu Gelatine zugemischtes Thyroxin nach der KENDALLSchen Alkalihydrolyse wiedergewonnen wird. Offenbar ist das Jodothyryn oft frei von Thyroxin.

Nach der Alkalihydrolyse des Schilddrüsengewebes ist als zweiter jodhaltiger Körper nach HARINGTON und RANDALL<sup>4</sup> neben Thyroxin 3,5 *Dijodtyrosin* zu erhalten. In der nicht hydrolysierten Schilddrüse ist Dijodtyrosin nicht frei vorhanden; durch die Wirkung proteolytischer Enzyme konnte es dagegen ebenfalls aus Thyreoglobulin abgespalten werden<sup>5</sup>.

Die Dijodtyrosinausbeute aus verschiedenem Schilddrüsenmaterial schwankt erheblich. Aus Jodthyreoglobulin konnte FOSTER<sup>6</sup> bis 33% des Jodes in Form von Dijodtyrosin isolieren neben 16% in Form des Thyroxins. Bei der Spaltung von Jodthyreoglobulin mit Pankreatin in alkalischer Lösung<sup>7</sup> wurde etwa 50% des Gesamtjodes in der säurelöslichen Fraktion gefunden. Es ist anzunehmen, daß bei verlustlosem Aufarbeiten etwa 50—60% des Gesamtjodes der Schilddrüse als Dijodtyrosin aus dem Schilddrüsenweiß erhalten werden könnten<sup>8</sup>. (Über die Wirkungen des Dijodtyrosins siehe S. 42.)

In geringer Menge ist in der normalen Schilddrüse *anorganisches*

<sup>1</sup> CAMERON, A. T.: Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Suppl. S. 78. — CORONEDI, G.: Arch. internat. Pharmacodynamie **38**, 32 (1930).

<sup>2</sup> GADDUM.

<sup>3</sup> KREITMAIR, H.: Endokrinol. **4**, 333 (1929). — MØLLER u. Mitarb.

<sup>4</sup> HARINGTON, CH. R., u. S. S. RANDALL: J. soc. chem. Ind. **48**, 296 (1929). — Dies.: Biochemic. J. **23**, 373 (1929).

<sup>5</sup> HARINGTON, C. R., u. S. S. RANDALL: Biochemic. J. **25**, 1032 (1931).

<sup>6</sup> FOSTER, G. L.: J. of biol. Chem. **83**, 345 (1929).

<sup>7</sup> BARNES, B. O.: Amer. J. Physiol. **101**, 583 (1932).

<sup>8</sup> HARINGTON, C. R.: The thyroid gland etc., S. 91. — LELAND, J. P., u. G. L. FOSTER: J. of biol. Chem. **95**, 165 (1932). — GUTMAN, A. B., u. Mitarb.: Ebenda **97**, 303 (1932). — ABELIN, I.: Arch. f. exper. Path. **168**, 722 (1932).

*Jod*<sup>1</sup> vorhanden. Im trockenen, entfetteten Pulver von Schilddrüsen erwachsener Menschen fanden GUTMAN und Mitarbeiter z. B. einen Gehalt an anorganischem Jod von 0,013% (im Durchschnitt von 20 Schilddrüsen).

In Spuren scheinen die Amine *Histamin*, Phenyläthylamin und p-Oxyphenylamin in der Schilddrüse vorzukommen<sup>2</sup>.

## V. Jodgehalt der Schilddrüse.

### a) Jodgehalt von Schilddrüsen mit normaler Struktur.

Seit den ersten Jodbestimmungen BAUMANNS ist über den Jodgehalt der Schilddrüse ein kaum zu übersehendes Material herbeigeschafft worden. Aus mehreren Gründen weichen die Angaben der einzelnen Untersucher recht weit voneinander ab. Einer der Gründe liegt darin, daß bei den meist verwandten Methoden der Veraschung des Gewebes Jod entweichen konnte<sup>3</sup>, so daß die erhaltenen Werte zu klein waren. Weiter sind geographische Einflüsse, wie schon BAUMANN beobachtete, von großer Bedeutung für den absoluten und relativen Jodgehalt der Schilddrüse. Dazu kommen in manchen Gegenden jahreszeitliche Einflüsse. Aber auch wenn man möglichst normales und einheitliches Material untersucht, bleiben überraschend große individuelle Unterschiede bestehen. Aus den zahlreichen Arbeiten sind in den folgenden Tabellen ein Teil der analytischen Ergebnisse zusammengefaßt.

Auch die *fetale Schilddrüse*<sup>4</sup> und die Neugeborenschilddrüse enthalten stets Jod. Wenn das Jod oft vermißt wurde, so liegt das zweifellos an den Mängeln der angewandten Methoden. Mit genügend empfindlichen Methoden findet man stets Jod, allerdings meist in viel kleineren relativen Mengen als in der Schilddrüse der Erwachsenen. (Siehe Tabelle 2, S. 24.)

Die *Schilddrüse des Kindes* ist ebenfalls, wie BAUMANN u. a. nachwiesen, jodärmer als die des Erwachsenen. Der Jodgehalt steigt dann

<sup>1</sup> Zur Methode siehe: REES u. SALVAY. — HARRINGTON, C. R., u. S. S. RANDALL: Quart. J. Pharm. Pharmacol. 5, 629 (1932). — LAWSON, W.: Biochemic. J. 27, 112 (1933).

<sup>2</sup> SAMMARTINO, U.: Biochem. Z. 131, 219 (1922).

<sup>3</sup> PFEIFFER, G.: Biochem. Z. 195, 128 (1928); 201, 298 (1928). — REITH, J. F.: Ebenda 216, 249 (1929) und 224, 223 (1930) weitere Lit. — FELLENBURG, TH. V.: Ebenda 224, 170 (1930).

<sup>4</sup> PELLEGRINI, R.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 65, 109 (1916). — THOMAS, E., u. E. DELHOUGNE: Virchows Arch. 248, 201 (1924). — FELLENBURG, TH. V.: Biochem. Z. 174, 355 (1926). — SCHMITZ-MOORMANN, P.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 39, 84 (1926). — MAURER, E., H. DUCRUE u. W. PALASOFF: Münch. med. Wschr. 1927, 271. — FELLENBURG, TH. V., u. H. PACHER: Biochem. Z. 188, 339 (1927). — ABELIN, I.: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. 16, I, 94. Berlin 1930.

Tabelle 2.  
Jodgehalt der Schilddrüsen von Fetten und Neugeborenen.

Tierart	Autor	Jod in getrockneter Schilddrüse %	Jod in frischer Schilddrüse %	Jod in gesamtter Schilddrüse mg
Rind: Feten . . .	ABELIN <sup>1</sup>	0,005—0,048	—	—
Schwein: Neugeb.	SMITH <sup>2</sup>	0,064—0,236	—	—
„	FENGER <sup>3</sup>	0,11 —0,32	—	—
Schaf: Neugeb.. .	FENGER <sup>3</sup>	0,09 —0,36	—	—
Mensch: Feten . .	LELKES <sup>4</sup>	—	0,000 15—0,0012	0,001—0,019
(5.—9. Monat)			i. D. 0,00056	
„ Neugeb.	ABELIN <sup>1</sup>	0—0,034	—	—
„	V. FELLENBURG <sup>5</sup>	—	0,00004—0,0013	0,0004—0,053
„			i. D. 0,00043	
„	MAURER u. DIETZ <sup>6</sup>	—	0,00009—0,0014	—
„			i. D. 0,0003	
„	MAURER <sup>7</sup>	—	0,000037—0,0014	—
(totgeboren)			i. D. 0,002	
	GLIMM <sup>8</sup>	—	0,0008—0,00145	0,016—0,048
			i. D. 0,00111	

bis zu der Pubertät rasch, später langsamer an. ZUNZ fand z. B. folgende Durchschnittswerte des Gesamtjodgehaltes der Schilddrüse:

8—19 Jahre (12 Fälle) 8,89 mg      40—60 Jahre (9 Fälle) 26,26 mg  
 19—30 „ (28 „ ) 14,23 mg      über 60 Jahre (2 Fälle) 39,10 mg.  
 30—40 „ ( 5 „ ) 16,96 mg

Viele Untersucher fanden die Schilddrüse im Greisenalter jodärmer<sup>9</sup>.

Die *jahreszeitlichen Schwankungen* des Jodgehaltes der Schilddrüsen von Schlachttieren waren in einem Teil der Untersuchungen sehr ausgesprochen. So beobachteten SEIDELL und FENGER<sup>10</sup> an nordamerikanischen Rindern und Schweinen ein Minimum des relativen Jodgehaltes in den Monaten April und Mai und ein Maximum im Oktober und November. So lag der Jodgehalt der getrockneten Rinderschilddrüsen im Oktober-November bei 0,243—0,335%, im April-Mai bei 0,071 bis 0,106%. Die Schafschilddrüsen zeigten eine geringere Abhängigkeit des

<sup>1</sup> ABELIN, CH.: Arch. f. exper. Path. **124**, 1 (1927).

<sup>2</sup> SMITH, G. E.: J. of biol. Chem. **29**, 215 (1917).

<sup>3</sup> FENGER, F.: J. of biol. Chem. **12**, 55 (1912).

<sup>4</sup> LELKES, Z.: Endokrinol. **13**, 35 (1933).

<sup>5</sup> FELLENBURG, TH. V.: Erg. Physiol. **25**, 176 (1926).

<sup>6</sup> MAURER, E., u. ST. DIETZ: Münch. med. Wschr. **1926**, 17.

<sup>7</sup> MAURER, E.: Z. Kinderheilk. **43**, 163 (1927).

<sup>8</sup> GLIMM, E.: Biochem. Z. **219**, 148 (1930).

<sup>9</sup> Z. B. AESCHBACHER, S.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **15**, 269 (1906). — PELLEGRINI.

<sup>10</sup> SEIDELL, A., u. F. FENGER: J. of biol. Chem. **13**, 517 (1912—13). — FENGER, F., u. Mitarb.: J. amer. Chem. Soc. **53**, 237 (1931). — S. auch KOCH, F. C.: Proc. amer. Pharm. Assoc. **54**, 371 (1907).

relativen Jodgehaltes von der Jahreszeit. Auch nach KENDALL und SIMONSEN<sup>1</sup> sind die jahreszeitlichen Schwankungen des Jodgehaltes der Schilddrüsen nordamerikanischer Schweine sehr groß: Das Minimum liegt im Februar mit etwas weniger als 0,33% des Trockengewichtes, das Maximum im Juli mit fast 0,88%.

Dagegen vermißt man bei Rindern in Uruguay<sup>2</sup> jahreszeitliche Schwankungen des Jodgehaltes der Schilddrüsen, und bei englischen und schottischen Schafen<sup>3</sup> waren sie sehr unbedeutend; bei englischen Schafen lag der Jodgehalt in den Sommermonaten bei 0,36—0,40% des Trockengewichtes, in den Wintermonaten dagegen bei 0,30—0,34%.

Über die Ursache der in manchen Gegenden zu beobachtenden jahreszeitlichen Schwankungen der Jodsättigung der Schilddrüse ist nichts Näheres bekannt, vermutlich beruhen sie zum Teil auf Differenzen im Jodgehalt der genossenen Sommer- bzw. Winternahrung.

Die *Verteilung des Jodes auf die beiden Schilddrüsenlappen* ist bei den einzelnen Individuen verhältnismäßig sehr konstant; kleine Schwankungen kommen jedoch in den einzelnen Teilen selbst eines Lappens vor<sup>4</sup>. Die Differenz im Jodgehalt der beiden Lappen der Hundeschilddrüse beträgt z. B. nach RAHE und Mitarbeitern nur  $\pm 0,0055$  mg pro Gramm.

Läßt man zwischen der Entfernung des einen und der Entfernung des anderen Lappens eine längere Zeit verstreichen<sup>5</sup>, so ist eine meist nur unbedeutende Zunahme des Jodgehaltes des später entnommenen Lappens festzustellen (z. B. in 13 Tagen von 0,8 auf 1,43 mg pro Gramm Trockensubstanz). Nicht selten fehlt die Zunahme des Jodgehaltes.

Die *Verteilung des Jodes zwischen Zellinhalt und Follikelinhalt (Kolloid)* untersuchten TATUM<sup>6</sup> und VAN DYKE<sup>7</sup> derart, daß sie die Gefrierschnitte einer Schilddrüse auf kalter Ringerlösung schwimmen ließen; das Kolloid fiel bald aus den Schnitten heraus und löste sich; es wurde der Jodgehalt der Lösung und der abzentrifugierten Zellen analysiert.

<sup>1</sup> KENDALL, E. C., u. D. G. SIMONSEN: J. of biol. Chem. **80**, 357 (1928).

<sup>2</sup> GOSLINO, A. E., u. M. J. FERRERO: C. r. Soc. Biol. **99**, 1446 (1928).  
— Siehe auch NITZESCU u. BINDER.

<sup>3</sup> GUYER-MARTIN; nach KENDALL. — Siehe auch DAWBARN u. FARR.

<sup>4</sup> WIENER, H.: Arch. f. exper. Path. **61**, 297 (1909). — BLUM, F., u. R. GRÜTZNER: Z. physiol. Chem. **91**, 400 (1914). — RAHE, J. M., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **34**, 72 (1914). — LUCKHARDT, A. B., u. Mitarb.: J. of Pharmacol. **15**, 1 (1919). — VAN DYKE, H. B.: J. of biol. Chem. **54**, 11 (1922). — Amer. J. Physiol. **56**, 168 (1921). — Siehe auch FABOZZI, S.: Fol. med. (Napoli) **16**, 260 (1930).

<sup>5</sup> WIENER. — NAGEL, W. A., u. E. ROOS: Arch. f. Physiol. **1902**, Supl. 267.  
— WINKELBAUER, A.: Beitr. klin. Chir. **142**, 707 (1928).

<sup>6</sup> TATUM, A. L.: J. of biol. Chem. **42**, 47 (1920).

<sup>7</sup> VAN DYKE, H. B.: J. of biol. Chem. **45**, 325 (1921); **54**, 11 (1922). — Amer. J. Physiol. **56**, 168 (1921). — GRAB, W.: Klin. Wschr. **1933**, 1102.

Tabelle 3. Jodgehalt der normalen Schilddrüse des Menschen.

Autor	Herkunft der Schilddrüse		Jod in getrockneter Schilddrüse %	Jod in der frischen Schilddrüse %	Jod in der gesamten Schilddrüse mg
	Land	Ort			
BAUMANN <sup>1</sup>	Deutschland	Freiburg i. Br.	i. D. 0,033	—	i. D. 2,50
"	"	Berlin	i. D. 0,090	—	i. D. 6,60
"	"	Hamburg	i. D. 0,083	—	i. D. 3,83
JANSEN u. ROBERT <sup>2</sup>	"	München	i. D. 0,041	i. D. 0,009	i. D. 3,34
AESCHBACHER <sup>3</sup>	Schweiz	—	i. D. 0,082	—	i. D. 5,47
BRANOVACKY <sup>4</sup>	"	—	i. D. 0,105	—	—
OSWALD <sup>5</sup>	"	Genf	i. D. 0,095	i. D. 0,018	i. D. 9,32
"	"	Lausanne	i. D. 0,071	i. D. 0,014	(1,7—25,6)
"	"	Basel	i. D. 0,093	i. D. 0,013	i. D. 7,07
"	"	Zürich	i. D. 0,091	i. D. 0,017	(0,74—18,3)
"	"	Bern	i. D. 0,180	i. D. 0,025	i. D. 6,48
CLAUDE u. BLANCHETIÈRE <sup>6</sup>	Frankreich	—	—	0,020—0,183	(2,3—17,7)
MONÉRY <sup>7</sup>	"	—	—	i. D. 0,060	i. D. 10,27
ZUNZ <sup>8</sup>	Belgien	—	i. D. 0,200—0,272	i. D. 0,051—0,077	i. D. 13,04
PELEGRINI <sup>9</sup>	Italien	—	(0,044—0,426)	(0,011—0,134)	(1,6—32,0)
HERGLOZ <sup>10</sup>	Ungarn	Budapest	i. D. 0,100	—	—
STRAUB u. PAPP <sup>11</sup>	"	Tiefebene (kropffreie Gebiete)	—	i. D. 0,028	i. D. 4,30
"	"	Tiefebene	—	(0,005—0,051)	i. D. 15,70
"	"	Tiefebene (kropffige Gebiete)	—	(0,006—0,033)	(4,21—44,5)
"	"	Danzig	—	i. D. 0,016	i. D. 4,00
GLIMM <sup>12</sup>	Danzig	Danzig (21—60 Jahre)	—	(0,0026—0,039)	i. D. 8,10
				i. D. 0,030	i. D. 2,65
					(1,0—7,0)
					i. D. 4,53
					(0,44—14,35)
					i. D. 8,90



HOLST u. Mitarbeiter <sup>13</sup>	Norwegen	—	i. D. 0,068	—	i. D. 9,86
LUNDE u. Mitarbeiter <sup>14</sup>	"	—	i. D. 0,040	—	i. D. 8,05
JOLIN <sup>15</sup>	Schweden	—	—	—	—
WELLS <sup>16</sup>	Nordamerika	—	—	—	—
LELAND u. FOSTER <sup>17</sup>	"	New York	i. D. 0,040	—	i. D. 9,18
GUTMAN u. Mitarbeiter <sup>18</sup>	"	"	—	—	—
TORINO u. RUFF <sup>19</sup>	Argentinien	—	i. D. 0,130	—	i. D. 10,25
VILLELA u. PENNA DE AZEVEDO <sup>20</sup>	Brasilien	Rio de Janeiro	—	—	i. D. 8,37
MITSUI <sup>21</sup>	Japan	—	i. D. 0,079	—	(1,2—39,0)

Der Quotient Jod in den Zellen: Gesamtjod betrug — innerhalb recht weiter Grenzen schwankend — durchschnittlich beim Rind 0,36, beim Hund 0,154, beim Schwein 0,27, beim Schaf 0,33 und beim Menschen 0,22. Er war unabhängig vom histologischen Bild der Schilddrüse und unabhängig von einer einige Zeit zuvor durchgeführten Jodzufuhr.

Hiernach ist also zweifellos in der Regel

Anmerkungen zu Tabelle 3.

<sup>1</sup> BAUMANN, E.: Z. physiol. Chem. **22**, 1 (1896).

<sup>2</sup> JANSEN, W. H., u. F. ROBERT: Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 225 (1927) (Lit.).

<sup>3</sup> AESCHBACHER, S.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **15**, 269 (1906).

<sup>4</sup> BRANOVACKY, M.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **39**, 563 (1926).

<sup>5</sup> OSWALD, A.: Z. physiol. Chem. **23**, 265 (1897).

<sup>6</sup> CLAUDE, H., u. A. BLANCHETIÈRE: Arch. Physiol. Path. gén. **12**, 563 (1910).

<sup>7</sup> MONÉRY; nach CLAUDE u. BLANCHETIÈRE.

<sup>8</sup> ZUNZ, E.: Arch. internat. Physiol. **16**, 288 (1921).

<sup>9</sup> PELLEGRINI, R.: Arch. ital de Biol. (Pisa) **65**, 109 (1916).

<sup>10</sup> HERGLOZ, E.: Biochem. Z. **175**, 175 (1926).

<sup>11</sup> STRAUB, J., u. G. PAPP: Endokrinol. **8**, 342 (1931).

<sup>12</sup> GLIMM, E.: Biochem. Z. **219**, 148 (1930).

<sup>13</sup> HOLST, J., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1928**, 2287.

<sup>14</sup> LUNDE, G., u. Mitarb.: Biochem. Z. **206**, 248 (1929) (weitere Lit.).

<sup>15</sup> JOLIN, S.: Nach ZUNZ. — WEGELIN, C.: Handb. spec. path. Anat. **8**, 47 (1926).

<sup>16</sup> WELLS, H. G.: Nach ZUNZ.

<sup>17</sup> LELAND, J. P., u. G. L. FOSTER: J. of biol. Chem. **95**, 165 (1932).

<sup>18</sup> GUTMAN, A. B., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **97**, 303 (1932).

<sup>19</sup> TORINO, A., u. G. RUFF: Rev. Soc. argent. Biol. **5**, 527 (1929).

<sup>20</sup> VILLELA, G. G., u. A. PENNA DE AZEVEDO: C. r. Soc. Biol. **107**, 182 (1931).

<sup>21</sup> MITSUI, K.: Trans. jap. path. Soc. **20**, 267 (1930).

Tabelle 4. Jodgehalt in der normalen Schilddrüse der Wirbeltiere.

Tierart	Autor	Jod in getrockneter Schilddrüse %	Jod in frischer Schilddrüse %	Jod in der gesamten Schilddrüse mg
Säugetiere.				
Schaf, Hammel	BAUMANN u. ROOS <sup>1</sup> . . . . .	0,09—0,53	0,026—0,156	—
	BLUM u. GRÜTZNER <sup>2</sup> . . . . .	—	—	i. D. 1,0—1,
	ALDRICH <sup>3</sup> . . . . .	—	i. D. 0,025 (0,010—0,044)	—
Hund	MARTIN <sup>4</sup> . . . . .	i. D. 0,30—0,40	—	—
	GUYER <sup>5</sup> . . . . .	i. D. 0,22—0,28	—	—
	MARINE u. LENHART <sup>6</sup> . . . . .	i. D. 0,25	i. D. 0,069	—
	OSWALD <sup>7</sup> . . . . .	i. D. 0,20—0,36	—	i. D. 1,6—4,
	SEIDELL <sup>8</sup> . . . . .	0,095—0,279	—	—
	DAWBARN u. FARR <sup>9</sup> . . . . .	0,37—0,81	—	—
	BLUM u. GRÜTZNER <sup>2</sup> . . . . .	—	—	i. D. 0,64
	VAN DYKE <sup>10</sup> . . . . .	0,003—0,25	—	—
	MARINE u. LENHART <sup>6</sup> . . . . .	i. D. 0,33	i. D. 0,078	—
	MARINE u. WILLIAMS <sup>11</sup> . . . . .	i. D. 0,14	i. D. 0,078	i. D. 3,32
	PFEIFFER u. COURTH <sup>12</sup> . . . . .	—	—	0,30 u. 0,32
	SWEET u. ELLIS <sup>13</sup> . . . . .	i. D. 0,094	—	—
	SEIDELL <sup>8</sup> . . . . .	0,038—0,275	—	—
WATTS <sup>14</sup> . . . . .	0,005—0,34	0,001—0,128	—	
CAUDHURI <sup>15</sup> . . . . .	i. D. 0,357	—	—	
GRAB <sup>16</sup> . . . . .	i. D. 0,13 (0,09—0,146)	i. D. 0,033 (0,024—0,036)	—	
ROMEZO <sup>17</sup> . . . . .	i. D. 0,2 (0,13—0,27)	—	—	
Rind, Stier	ALDRICH <sup>3</sup> . . . . .	—	i. D. 0,036 (0,030—0,039)	—
	v. FELLEBERG (England) <sup>18</sup>	—	i. D. 0,027	i. D. 4,57
	„ (Schweiz)	—	i. D. 0,012	i. D. 10,88
	„ (Österreich)	—	i. D. 0,024	i. D. 5,61
	GOSLINO u. FERRERO <sup>19</sup> . . . . .	0,35—0,52	—	—
Pferd	MARINE u. LENHART <sup>6</sup> . . . . .	i. D. 0,35	i. D. 0,11	—
	NITZESCU u. BINDER <sup>20</sup> . . . . .	0,29—0,45	0,076—0,088	i. D. 13,1—16,
	COURTH <sup>21</sup> . . . . .	—	0,005—0,187	0,58—83,7
Schwein	BLANCHARD u. SIMONNET <sup>22</sup>	—	0,031—0,166	—
	ALDRICH <sup>3</sup> . . . . .	—	i. D. 0,047 (0,041—0,054)	—
	PFEIFFER <sup>23</sup> . . . . .	—	0,053—0,062	—
	MARINE u. LENHART <sup>6</sup> . . . . .	i. D. 0,25	i. D. 0,088	—
	OSWALD <sup>7</sup> . . . . .	0,038—0,32	—	2,5—8,9
Ziege	COURTH <sup>24</sup> . . . . .	—	—	4,0—7,0
	SEIDELL u. FENGER <sup>25</sup> . . . . .	—	—	—
	CAUDHURI <sup>15</sup> . . . . .	i. D. 0,226	—	—
Gemse	BLUM <sup>26</sup> . . . . .	i. D. 0,178	—	i. D. 1,85 (0,12—3,9)
	„ . . . . .	i. D. 0,211	—	i. D. 4,78 (1,4—10,0)
Hirsch	„ . . . . .	i. D. 0,211	—	—
Kaninchen	CAUDHURI <sup>15</sup> . . . . .	i. D. 0,116	—	—
	MAURER u. DUCRUE <sup>27</sup> . . . . .	—	0,012—0,033	—
Meerschweinchen	RABBENO u. VALLES <sup>28</sup> . . . . .	—	0,01—0,018	—
	Ratte	SANKARAN <sup>29</sup> . . . . .	—	i. D. 0,018 (0,007—0,042)

Fortsetzung von Tabelle 4.

Tierart	Autor	Jod in	Jod in	Jod in der
		getrockneter Schilddrüse %	frischer Schilddrüse %	gesamten Schilddrüse mg
Vögel.				
Ente (junge Tiere)	SCHOCKAERT u. FOSTER <sup>30</sup>	i. D. 0,226 (0,13—0,28)	—	—
Ente	CAUDHURI <sup>15</sup>	i. D. 0,862	—	—
Huhn	„	i. D. 0,887	—	—
Hahn u. Huhn	ASIMOFF u. Mitarbeiter <sup>31</sup>	—	0,014—0,288	—
Huhn	CRUICKSHANK <sup>32</sup>	—	0,20—0,35	—
Fische.				
Raia clavata	CAMERON <sup>33</sup>	0,283—0,438	—	—
Scyllium canicula	„	0,719—1,160	—	—

- <sup>1</sup> BAUMANN, E., u. E. ROOS: Z. physiol. Chem. **21**, 481 (1896).
- <sup>2</sup> BLUM, F., u. R. GRÜTZNER: Z. physiol. Chem. **92**, 360 (1914).
- <sup>3</sup> ALDRICH, T. B.: Amer. J. Physiol. **31**, 125 (1912—13).
- <sup>4</sup> MARTIN, nach KENDALL, E. C.: Thyroxine 1929.
- <sup>5</sup> GUYER, nach KENDALL.
- <sup>6</sup> MARINE, D., u. C. H. LENHART: Arch. int. Med. **4**, 440 (1909).
- <sup>7</sup> OSWALD, A.: Z. physiol. Chem. **23**, 265 (1897).
- <sup>8</sup> SEIDELL, A.: J. of biol. Chem. **10**, 95 (1911).
- <sup>9</sup> DAWBARN, M. C., u. F. C. FARR: Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **10**, 119 (1932).
- <sup>10</sup> VAN DYKE, H. B.: J. of biol. Chem. **45**, 325 (1920/21).
- <sup>11</sup> MARINE, D., u. W. W. WILLIAMS: Arch. int. Med. **1**, 349 (1908).
- <sup>12</sup> PFEIFFER, G., u. H. COURTH: Biochem. Z. **213**, 74 (1929).
- <sup>13</sup> SWEET, J. E., u. J. W. ELLIS: J. of exper. Med. **22**, 732 (1915).
- <sup>14</sup> WATTS, C. F.: Amer. J. Physiol. **38**, 356 (1915).
- <sup>15</sup> CAUDHURI, A. C.: Brit. J. exper. Biol. **4**, 366 (1928).
- <sup>16</sup> GRAB, W.: Arch. f. exper. Path. **167**, 413 (1932).
- <sup>17</sup> ROMEO, L. P.: C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 535 (1932).
- <sup>18</sup> FELLEBERG, TH. v.: Erg. Physiol. **25**, 176 (1926). — Ders.: Biochem. Z. **174**, 355 (1926). — Ders. u. H. PACHER: Biochem. Z. **188**, 339 (1927).
- <sup>19</sup> GOSLINO, A. E., u. M. J. FERRERO: C. r. Soc. Biol. **99**, 1446 (1928).
- <sup>20</sup> NITZESCU, I. I., u. E. BINDER: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 281 (1931).
- <sup>21</sup> COURTH, H.: Biochem. Z. **232**, 310 (1931).
- <sup>22</sup> BLANCHARD, L., u. H. SIMONNET: Chim. et Ind. **27**, 547 (1932).
- <sup>23</sup> PFEIFFER, G.: Biochem. Z. **195**, 128 (1928).
- <sup>24</sup> COURTH, H.: Landw. Jb. **69**, 565 (1929).
- <sup>25</sup> SEIDELL, A., u. F. FENGER: J. of biol. Chem. **13**, 517 (1913).
- <sup>26</sup> BLUM, F.: Pflügers Arch. **77**, 70 (1899).
- <sup>27</sup> MAURER, E., u. H. DUCRUE: Biochem. Z. **217**, 227 (1930).
- <sup>28</sup> RABBENO, A., u. E. VALLESI, Arch. internat. Pharmacodynamie **43**, 448 (1932).
- <sup>29</sup> SANKARAN, G.: Indian J. med. Res. **18**, I, 563 (1930/31).
- <sup>30</sup> SCHOCKAERT, J. A., u. G. L. FOSTER: J. of biol. Chem. **95**, 89 (1932).
- <sup>31</sup> ASIMOFF, G., E. ESTRIN u. S. MILETZKAJA: Z. exper. Med. **76**, 409 (1931).
- <sup>32</sup> CRUICKSHANK, E. M.: Biochem. J. **23**, II, 1044 (1929).
- <sup>33</sup> CAMERON, A. T.: Biochem. J. **7**, 466 (1913).

der überwiegende Teil des Jodes im Kolloid des Follikelinhaltes vorhanden, wie es schon OSWALD<sup>1</sup> vermutet hatte, da er einen Parallelismus zwischen Jodgehalt und Kolloidreichtum festgestellt hatte, und da HUTCHISON<sup>2</sup> das Kolloid der Schilddrüse bei Myxödematösen wirksam gefunden hatte.

Über den Thyroxingehalt normaler Schilddrüsen liegen erst wenige Untersuchungen vor. Mit einer von LELAND und FOSTER angegebenen Methode der Thyroxinbestimmung wurden in normalen Schilddrüsen erwachsener Menschen folgende Werte an Thyroxinjod gefunden:

Tabelle 5.

Autor	Gesamt-Jod der trockenen Schilddrüse %	Thyroxin-Jod der trockenen Schilddrüse %	Anteil des Thyroxin-Jodes am Gesamt-Jod %	Thyroxin-Jod in der ganzen Schilddrüse mg	Bemerkungen
LELAND u. FOSTER	0,183	0,0486 (0,0074—0,0828)	26,24 (11,6—34,8)	2,41 (0,2—5,93)	i. D. von 31 Schilddrüsen
GUTMAN u. Mitarb.	0,203	0,0527 (0,011—0,138)	25,9 (13,6—35,5)	2,66	i. D. von 20 Schilddrüsen

Die Methode von LELAND und FOSTER beruht darauf, daß nach der Hydrolyse des trockenen Schilddrüsenpulvers mit 2 n-Natronlauge das Hydrolysat mit Butylalkohol extrahiert wird. Dieser nimmt fast alles Thyroxin auf, während er Dijodtyrosin und Alkalijodid nur ganz wenig löst. Im Butylalkoholextrakt wird der Thyroxingehalt durch Jodbestimmung festgestellt. (LELAND und FOSTER schätzen den Verlust an Thyroxin bei der Aufarbeitung auf ungefähr 15%; die angeführten Werte sind also zu niedrig).

Thyroxinbestimmungen in Säugetierschilddrüsen und Schilddrüsenpulvern des Handels mit einem von HARRINGTON und RANDALL angegebenen Verfahren ergaben wesentlich höhere Werte.

GRAB<sup>3</sup> hat mit der Methode von LELAND und FOSTER den Thyroxingehalt im Kolloid und in den Zellbestandteilen, welche bei Säugetierschilddrüsen nach TATUM getrennt wurden, bestimmt und fand den Thyroxingehalt des Kolloids erheblich höher als den der Zellen.

Daß nach Zufuhr von Jodverbindungen der Jodgehalt der Schilddrüse stark ansteigt, stellte BAUMANN<sup>4</sup> sehr bald nach der Entdeckung des Jodes in der Schilddrüse fest. Nach WIENER, BLUM<sup>5</sup> und seinem Mitarbeiter STRAUSS<sup>6</sup> ist das in der Schilddrüse gespeicherte Jod organisch gebunden, d. h. der Jodthyreoglobulingehalt geht in die Höhe. STRAUSS

<sup>1</sup> OSWALD, A.: Z. physiol. Chem. **23**, 265 (1897).

<sup>2</sup> HUTCHISON, R.: J. of Physiol. **20**, 474 (1896).

<sup>3</sup> GRAB, W., Arch. f. exper. Path. **172**, 586 (1933).

<sup>4</sup> BAUMANN, E.: Münch. med. Wschr. **1896**, 309.

<sup>5</sup> BLUM, F.: Z. physiol. Chem. **26**, 160 (1898). — Ders. u. R. GRÜTZNER: Ebenda **91**, 400 (1914). — Siehe auch WIENER zit. S. 25, Note 4.

<sup>6</sup> STRAUSS, E.: Z. physiol. Chem. **104**, 133 (1919). — Siehe auch TOBLER, TH.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **37**, 622 (1924).

stellte in den linken Schilddrüsenlappen von 4 Hunden, die vor der Jodzufuhr — 10 Tage lang täglich 0,1 NaJ — entnommen worden waren, 8,6% Thyreoglobulin und 0,05% Jod (auf die feuchte Schilddrüse bezogen) fest, während die rechten, nach der Jodzufuhr entnommenen Lappen 13,6% Thyreoglobulin und 0,11% Jod enthielten; der Jodgehalt des Thyreoglobulins war von 0,49 auf 0,78% Jod gestiegen.

Die künstlich jodreich gemachte Schilddrüse hat eine stärkere biologische Wirksamkeit (geprüft an der Acetonitrilresistenz der Maus<sup>1</sup>).

Nach MARINE und ROGOFF<sup>2</sup> beginnt die Jodspeicherung in der Schilddrüse fast unmittelbar nach der intravenösen Einspritzung eines Jodsalzes beim Hunde. Sie ist oft so stark, daß nach intravenöser Einspritzung kleiner Mengen ein erheblicher Teil desselben in der Schilddrüse gebunden wird (bis 18,5%) (vergl. Tab. 6).

In den ersten Stunden nach der Einspritzung der Jodsalze ist das von der Schilddrüse aufgenommene Jod noch nicht in eine pharmakologisch wirksame Form übergeführt. Der Lappen, der bis zu 4 Stunden nach der Einspritzung

entnommen wurde, hatte keine stärkere Wirkung auf die Kaulquappenmetamorphose als der vorher entnommene Lappen. Aber die 16—30 Stunden nach der Zufuhr entnommenen Lappen waren deutlich wirksamer: Die Jodthyreoglobulinsynthese war nun in Gang gekommen.

Das gespeicherte Jod wird sehr zähe festgehalten<sup>3</sup>. Das Jod organischer Jodverbindungen des Pflanzenreiches scheint von der normalen Schilddrüse des Hundes leichter gespeichert zu werden als das Jod des Jodkaliums<sup>4</sup>.

Die Schilddrüsenfütterung macht bei Ratten — nicht bei Kaninchen — eine erhebliche Vermehrung des Schilddrüsenjodgehaltes<sup>5</sup>. Auch bei Vögeln konnte durch Schilddrüsenfütterung eine Zunahme des Jodgehaltes der Schilddrüse erzielt werden<sup>6</sup>.

*Fetale Schilddrüsen* besitzen ebenfalls die Fähigkeit zur Jodspeiche-

<sup>1</sup> HUNT, REID, u. A. SEIDELL: Bull. 47. Hygien. Lab. Washington 1909.

<sup>2</sup> MARINE, D.: J. of biol. Chem. 22, 547 (1915). — Ders. u. J. M. ROGOFF: J. of Pharmacol. 8, 439 (1916); 9, 1 (1916). — Siehe auch LUCKHARDT, u. Mitarb.

<sup>3</sup> BAUMANN, E.: Münch. med. Wschr. 43, 309 (1896).

<sup>4</sup> PFEIFFER, G.: Biochem. Z. 215, 197 (1929).

<sup>5</sup> CAMERON, A. T., u. J. CARMICHAEL: J. of biol. Chem. 46, 35 (1921). — Siehe auch NISHIKAWA, S.: Fol. endocrin. jap. 6, 51 (1930); 7, 57 (1931).

<sup>6</sup> ASIMOFF, G., E. ESTRIN u. S. MILETZKAJA: Z. exper. Med. 76, 409 (1931).

Tabelle 6 (nach MARINE u. ROGOFF).  
Gegeben wurde Hunden täglich 5 mg  
K J oder NaJ.

Dauer der Zufuhr Tage	Vorher entnommener Lappen mg J je g Trockensubstanz	Nachher
16	0,08	4,00
18	0,15	5,57
15	0,32	2,85
16	0,14	3,07
18	0,52	4,90
18	0,53	3,85

rung. Im Staate Montana stellte man fest, daß ein großer Teil der neugeborenen Ferkel mit hyperplastischen, sehr jodarmen Schilddrüsen behaftet war. Durch Jodsalzfütterung bei den Muttersäuen ließ sich der Jodgehalt der Schilddrüsen der Ferkel wesentlich erhöhen<sup>1</sup>. (Über den Einfluß der Jodsalze auf die Schilddrüsenmorphologie siehe S. 183).

Im Gegensatz zu anderen Organen kann die Schilddrüse auch bei künstlicher Durchströmung mit jodidhaltiger Flüssigkeit Jod speichern. Die Jodbindung wird durch Cyankalium gehemmt. Autolytische Prozesse machen die Jodspeicherung unmöglich und führen zur Abgabe des in der Drüse vorhandenen Jodes an die Durchströmungsflüssigkeit<sup>2</sup>. STURM<sup>3</sup> fand die Jodspeicherung abhängig von der Konzentration des Jodidjodes in der Durchströmungsflüssigkeit. Speicherung erfolgte nur, wenn die Jodkonzentration geringer war als 0,0005%. Höherer Jodgehalt führte zu Jodausschwemmung aus der Schilddrüse. Durch organische Jodverbindungen (Jodtropon, Thyroxin) konnte der Jodstoffwechsel der isolierten Schilddrüse nicht beeinflußt werden.

Nach der faradischen Reizung des Halssympathicus soll nach RAHE und Mitarbeiter<sup>4</sup> bei Hunden eine erhebliche Abnahme des in der Schilddrüse der betreffenden Seite enthaltenen Jodes eintreten. Bei Nachuntersuchungen konnte sich VAN DYKE<sup>5</sup> jedoch nicht von der Richtigkeit der RAHESchen Befunde überzeugen.

Die Durchtrennung der Nn. laryngei sup. u. inf. läßt den Jodgehalt der Schilddrüse unbeeinflußt<sup>6</sup>.

Bei der künstlich durchströmten, aber in nervöser Verbindung mit dem Körper belassenen normalen Hundeschilddrüse konnte STURM durch Injektion von Adrenalin eine Jodausschüttung aus der Schilddrüse hervorrufen. Er faßt die Jodabgabe als Folge der Sympathicuserregung auf<sup>7</sup>.

Auch durch die Versuche über den Jodhaushalt der Schilddrüse ist es bisher nicht gelungen, experimentell mit Sicherheit eine Beeinflussung der Schilddrüsentätigkeit durch Impulse, die über das vegetative Nervensystem verlaufen, nachzuweisen.

#### b) Jodgehalt von Schilddrüsen mit abnormer Struktur.

Da schon bei normal aufgebauten Schilddrüsen der Jodgehalt un-  
gemein stark schwankt, haben nur die Durchschnittswerte, die bei patho-  
logischem Schilddrüsen-gewebe gefunden werden, ein näheres Interesse.

<sup>1</sup> SMITH, G. E.: J. of biol. Chem. **29**, 215 (1917).

<sup>2</sup> MARINE, D., u. H. O. FEISS: J. of Pharmacol. **7**, 557 (1915).

<sup>3</sup> STURM, A.: Z. f. exper. Med. **74**, 514 (1930).

<sup>4</sup> RAHE, J. M., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **34**, 72 (1914). — Siehe auch WATTS, C. F.: Ebenda **38**, 356 (1915).

<sup>5</sup> VAN DYKE, H. B.: Amer. J. Physiol. **56**, 168 (1921).

<sup>6</sup> EXNER, A.: Pflügers Arch. **68**, 103 (1897).

<sup>7</sup> Siehe dagegen SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Z. exper. Med. **86**, 309 (1933).

**1. Kolloidkropf.** Der absolute Jodgehalt der normalen Schilddrüsen geht annähernd dem Kolloidgehalt parallel — doch ist der Parallelismus kein vollkommener<sup>1</sup>. Bei Kolloidkröpfen findet man dementsprechend häufig erhöhte absolute Werte. So fand AESCHBACHER<sup>2</sup> in beginnenden

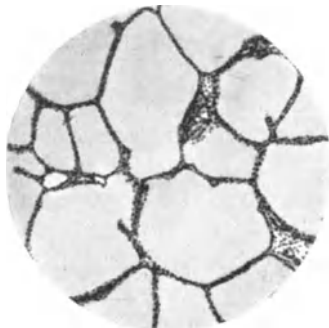
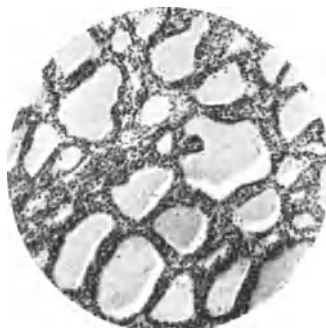


Abb. 3. Schilddrüse (Hund).  
Kolloidkropf.



(Marine und Williams.)  
Abb. 4. Schilddrüse (Hund).  
Beginnende Hyperplasie.

Kröpfen des Menschen insgesamt durchschnittlich 13 mg gegen 5,5 mg in den normalen Schilddrüsen der gleichen Gegend. MARINE und

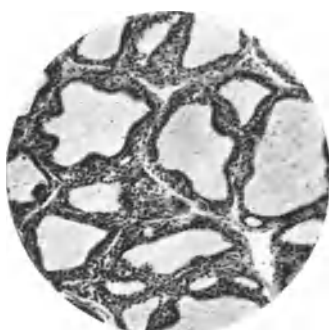
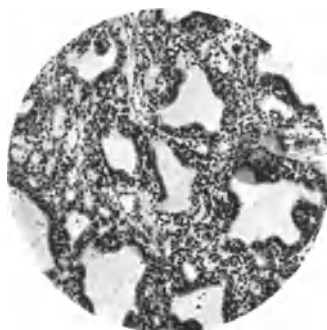


Abb. 5. Schilddrüse (Hund).  
Mittelstarke Hyperplasie.



(Marine und Williams.)  
Abb. 6. Schilddrüse (Hund).  
Ausgesprochene Hyperplasie.

WILLIAMS<sup>3</sup> erhielten bei Hunden mit Kolloidkropf den Durchschnittswert von 3,23 mg gegen 1,42 mg bei normalen Tieren. Aber mit Zunahme der Kolloidspeicherung in Kröpfen scheint diese Vermehrung

<sup>1</sup> Siehe z. B. OSWALD, A.: Z. physiol. Chem. **23**, 265 (1897). — Beitr. chem. Physiol. u. Path. **2**, 545 (1902). — KOCHER, A.: Virchows Arch. **208**, 86 (1912). — PELLEGRINI, R.: Arch. ital de Biol. (Pisa) **65**, 109 (1916). — HOMMA, H.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36**, 389 (1923). — SCHMITZ-MOORMANN, P.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **39**, 82 (1926). — v. FELLEBERG, TH., u. H. PACHER: Biochem. Z. **188**, 339 (1927). — JANSEN, W. H., u. F. ROBERT: Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 224 (1927). — PENNA DE AZEVEDO, A., u. G. G. VILLELA: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 1075 (1931).

<sup>2</sup> AESCHBACHER, S.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **15**, 269 (1906).

<sup>3</sup> MARINE, D., u. W. W. WILLIAMS: Arch. int. Med. **1**, 349 (1908).

des absoluten Jodgehaltes der Schilddrüse eine Grenze zu finden. Dadurch daß in Kolloidkröpfen der relative Jodgehalt stärker abnimmt als das Schilddrüsengewicht zunimmt, kann der Gesamtjodgehalt in kropfigen Strumen kleiner werden. Die Kleinheit des relativen Jodgehaltes in Kolloidstrumen wurde wiederholt festgestellt<sup>1</sup>.

**2. Kretinenschilddrüse.** Die sklerotischen Kretinenschilddrüsen sind stets sehr arm an Jod<sup>2</sup>.

**3. Parenchymatöse, kolloidarme Schilddrüsen.** Regelmäßig sind die epithelreichen, kolloidarmen Schilddrüsen sehr arm an Jod.

Hierher gehört die *Struma diffusa parenchymatosa neonatorum*, die meist kleine Jodmengen enthält<sup>3</sup>. Gleiches gilt auch für die parenchymatösen Strumen Erwachsener<sup>4</sup>.

Sehr deutlich ergibt sich die Abhängigkeit des relativen Jodgehaltes vom Grade der Epithelhyperplasie aus den Bestimmungen von MARINE und Mitarbeitern<sup>5</sup> an pathologischen Schilddrüsen von Schafen und Hunden (vergl. Abb. 3—6 S. 33 u. Tabelle 7): Je stärker die Hyperplasie, um so niedriger ist der prozentuale Jodgehalt der Schilddrüsen. Da der relative Jodgehalt stärker absinkt als das Schilddrüsengewicht ansteigt, sinkt der Gesamtjodgehalt der Schilddrüsen mit zunehmender Hyperplasie ab.

Tabelle 7 (nach MARINE u. Mitarb.).

Histologische Struktur der Schilddrüse	Schafe	Hunde
	Jod in feuchter %	Schilddrüse %
Normal . . . . .	0,069	0,078
Beginnende Hyperplasie .	0,018	0,014
Zunehmende „ .	0,013	—
Mittelstarke „ .	0,009	0,008
Stärkere „ .	0,004	—
Ausgesprochene „ .	0,001	0,002

<sup>1</sup> Z. B. KOCHER, A.: Virchows Arch. **208**, 86 (1912). — GRAHAM, A.: J. of exper. Med. **24**, 345 (1916). — MARINE u. WILLIAMS. — OSWALD. — SCHMITZ-MOORMANN. — SPATZ, H.: Z. Biol. **87**, 41 (1918). — Dtsch. Arch. klin. Med. **158**, 257 (1928). — TOBLER, TH.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **37**, 622 (1924). — BRANOVACKY, M.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **39**, 563 (1926). — LUNDE, G., u. Mitarb.: Biochem. Z. **206**, 248 (1929). — STRAUB, J., u. G. PAPP: Endokrinol. **8**, 342 (1931).

<sup>2</sup> BRANOVACKY, M.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **37**, 488 (1924); **39**, 563 (1926). — WYDLER, A.: Ebenda **39**, 467 (1926). — DUBOIS, M.: Ebenda **39**, 543 (1926). — JANSEN, W. H., u. F. ROBERT: Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 224 (1927). — SAEGESSER, M.: Biochem. Z. **254**, 475 (1932).

<sup>3</sup> SCHMITZ-MOORMANN. — ABELIN, CH.: Arch. f. exper. Path. **124**, 1 (1927).

<sup>4</sup> OSWALD, A.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **2**, 545 (1902).

<sup>5</sup> MARINE, D., u. W. W. WILLIAMS: Arch. int. Med. **1**, 349 (1908). — Ders. u. C. H. LENHART: Ebenda **3**, 66 (1909). — Ders. u. H. O. FEISS: J. of Pharmacol. **8**, 557 (1916).



Auch in den *Basedowstrumen* ist, wenn sie kolloidarm sind, absolut und relativ wenig Jod vorhanden<sup>1</sup>. MERKE fand z. B. nur 0,005—0,0075 % Jod in der frischen Schilddrüse, nach HOLST, LUNDE und Mitarbeitern enthalten die Basedowkröpfe durchschnittlich 10mal so kleine relative Jodmengen wie normale Schilddrüsen.

Die Verteilung des Jodes auf Epithelzellen und Follikelinhalt ist bei den Basedowschilddrüsen von der Verteilung bei der normalen Schilddrüse nicht wesentlich verschieden<sup>2</sup>.

### c) Jodspeicherung und Jodzufuhr.

#### 1. In Kolloidkröpfen und hyperplastischen Schilddrüsen des Hundes.

Die Kolloiddrüsen und ganz besonders ausgesprochen die hyperplastischen Schilddrüsen der Hunde können, wie MARINE und seine Mitarbeiter<sup>3</sup> zeigten, Jod speichern. In vergleichenden Untersuchungen hat VAN DYKE<sup>4</sup> festgestellt, daß bei intravenöser Injektion am raschesten und stärksten Jodid-Jod absorbiert wird, weniger rasch Jodat-Jod und freies Jod. Thyroxin-Jod wird nur wenig und sehr langsam aufgenommen.

Auch nach Thyreoideafütterung steigt der Jodgehalt in der Schilddrüse an: MARINE und WILLIAMS<sup>3</sup> fanden z. B. folgende Werte für den vor und den nach der Schilddrüsenzufuhr entnommenen Lappen: 0,138 gegen 0,245; 0,014 gegen 0,393; 0,056 gegen 0,27 mg pro Gramm frische Drüsensubstanz.

2. In Kolloidkröpfen des Menschen. Vergleicht man den relativen Jodgehalt unbehandelter Kolloidkröpfe der gleichen Gegend mit dem Jodgehalt der Kröpfe dieser Träger, nachdem sie Jodsalze erhalten hatten, so findet man sehr starke Zunahmen: TOBLER<sup>5</sup> erhielt z. B.

<sup>1</sup> BRANOVACKY. — HOMMA. — JANSEN u. ROBERT. — WILSON, L. B., u. E. C. KENDALL: Amer. J. med. Sci. **151**, 79 (1916). — ROGOFF, J. M., u. H. GOLDBLATT: J. of Pharmacol. **17**, 473 (1921). — WILLIAMSON, G. S., u. J. H. PEARCE: Quart. J. Med. **22**, 21 (1928). — TOBLER. — DE QUERVAIN, F.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **39**, 415 (1926). — MERKE, F.: Beitr. klin. Chir. **140**, 375 (1927). — KOCHER, A., J. HOLST u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1928**, 2287. — LUNDE. — GLIMM, E.: Biochem. Z. **219**, 139 (1930). KROGH, M., u. Mitarb.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **63**, 92 (1932). — GUTMAN, A. B., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **97**, 303 (1932).

<sup>2</sup> DYKE, H. B. VAN: J. of biol. Chem. **45**, 325 (1921). — Siehe auch GRAB.

<sup>3</sup> MARINE, D., u. W. W. WILLIAMS, Arch. int. Med. **1**, 349 (1908). — Ders. u. C. H. LENHART: Ebenda **4**, 253 (1909). — Ders. u. J. M. ROGOFF: J. of Pharmacol. **8**, 439 (1916).

<sup>4</sup> DYKE, H. B. VAN: J. of Pharmacol. **25**, 166 (1925). — Ders.: Arch. int. Med. **41**, 615 (1928).

<sup>5</sup> AESCHBACHER, S.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **15**, 269 (1906). — TOBLER, TH.: Ebenda **37**, 622 (1924). — Siehe auch SCHMITZ-MOORMANN, P.: Ebenda **39**, 82 (1926).

statt 0,0019% Jod in der frischen Substanz 0,063 %. Entsprechend dem Anstieg des Jodgehaltes steigt auch die biologische Wirkung des Pulvers aus Kolloidkropf auf den Sauerstoffverbrauch des Meer-schweinchens an<sup>1</sup>.

3. In **Basedowschilddrüsen**. Die Speichermöglichkeit der Basedowstrumen ergibt sich aus den analytischen Daten MERKES<sup>2</sup>: Er fand Anstiege des relativen Jodgehaltes nach Zufuhr von LUGOLScher Lösung von 0,075 auf 0,22, von 0,06 auf 0,42, von 0,05 auf 0,21 mg pro Gramm frischen Düsengewebes. HOLST und Mitarbeiter<sup>3</sup> fanden in den Basedowstrumen Jodbehandelter statt 6,5 mg/% frische Drüse 19,9—64,9 mg/% — also starke Steigerungen.

Nach GUTMAN und Mitarbeitern steigt unter der Jodkaliumbehandlung der herabgesetzte Gehalt der Basedow-Schilddrüse an Thyroxinjod pro Gramm Drüse auf ungefähr normale Werte an. Der Gehalt an anorganischem Jod übersteigt die Werte der normalen Schilddrüse, nicht mit Jod behandelten Menschen, erheblich; statt 0,013% wurde (im Durchschnitt von 65 Fällen) 0,059% anorganisches Jod im Trockenpulver gefunden.

## VI. Auswertung der biologischen Wirksamkeit normaler und pathologisch veränderter Schilddrüsen.

Zwei Fragen suchte man durch hierher gehörende Experimente zu entscheiden: Einmal die Frage, wie vollkommen die Wirksamkeit der Schilddrüse auf den tierischen Körper dem Jodgehalt parallel geht, und zweitens, ob qualitative Unterschiede in der Wirksamkeit gesunder und kranker Schilddrüsen bestehen. Beide Fragen sind noch nicht endgültig entschieden.

### a) Methoden zur biologischen Auswertung.

1. **Die Acetonitril-Reaktion**. Als genaue Methode, um die Wirkungsstärke von Schilddrüsenpulvern am Tier quantitativ zu bestimmen, gilt die Methode von REID HUNT<sup>4</sup>. HUNT entdeckte 1905, daß Schilddrüsenverfütterung bei der weißen Maus (verwendet werden männliche

<sup>1</sup> KROGH, M., u. A. L. LINDBERG: Acta path. scand. (Københ.) 9, 21 (1932).

<sup>2</sup> MERKE, F.: Beitr. klin. Chir. 140, 375 (1927). — TOBLER.

<sup>3</sup> HOLST, J., u. Mitarb.: Klin. Wschr. 1928, 2287. — Siehe auch KOCHER, A.: Virchows Arch. 208, 86 (1912). — MARINE u. WILLIAMS. — LUNDE, G., u. K. WÜLFERT: Endokrinol. 7, 327 (1930). — KROGH u. LINDBERG. — SAEGESSER.

<sup>4</sup> HUNT, R., u. A. SEIDELL: Hygienic. Lab. Washington Bul. Nr 47 (1909). — HUNT, R.: Amer. J. Physiol. 63, 257 (1923). — Ders.: Arch. int. Med. 35, 671 (1925). — Leopoldina (Lpz.) 4, 32 (1929). — Siehe auch KNAFFLENZ, E.: Arch. f. exper. Path. 135, 308 (1928). — MØRCH, J. R.: J. of Physiol. 67, 221 (1929).

Tiere) eine Steigerung der Resistenz gegen die Vergiftung mit Acetonitril herbeiführt (Näheres siehe S. 158). Das Maß der Resistenzsteigerung geht der Menge des einverleibten Thyroxins oder Schilddrüsenpulvers parallel. Die Wirkung ist spezifisch: Jodsalze oder organische Jodverbindungen, mit Ausnahme der Schilddrüsenverbindungen, haben bei kurz anhaltender Zufuhr keinen die Acetonitrilwirkung abschwächenden Einfluß<sup>1</sup>.

REID HUNT verfüttert das zu prüfende Schilddrüsenpräparat, mit Kakespulver zu Pillen verarbeitet, 7—14 Tage lang und bestimmt danach die tödliche Grenz dosis des in Wasser frisch gelösten, subcutan injizierten Acetonitrils bei diesen Tieren und bei Kontrolltieren, die der gleichen Zucht entstammen und in ganz gleicher Weise ernährt sind<sup>2</sup>. Er findet, daß die Wirksamkeit derart geprüfter Schilddrüsenpräparate im allgemeinen ihrem Jodgehalt proportional ist (Tabelle.8).

Tabelle 8 (nach HUNT).  
Prüfung von vier Handelspräparaten.

	Jodmenge täglich verfüttert als trok- kene Schilddrüse mg Jod	Überstandene	Tötende
		Acetonitrilgabe in mg pro g Maus	
1.	0,019 . . . . .	4,2	?
2.	0,0038 . . . . .	1,8	2,0
3.	0,00325 . . . . .	1,9	2,0
4.	0,00065 . . . . .	0,5	0,58
5.	Kontrolle . . . . .	—	0,1

Diese Proportionalität galt für fast alle der sehr zahlreichen Handelspräparate und Schilddrüsenpulver, die sehr weit auseinandergende Jodmengen enthielten, — aber einige wenige Präparate fielen aus dem Rahmen heraus, und zwar waren diese Präparate nicht unterwertig — die zu geringe Wirksamkeit könnte auf einem relativ hohen Gehalt an anorganischem Jod nach Jodsalzarreichung kurz vor der Entnahme der Schilddrüse bezogen werden, — sondern sie hatten eine relativ zu starke Wirkung. Worauf diese im Verhältnis zum Jodgehalt zu starke Wirksamkeit zurückzuführen ist, ist nicht geklärt.

STRAUB, HAFNER und KOMIYAMA<sup>2</sup> modifizierten die REID HUNTsche Methode: 24 Stunden nach einmaliger Fütterung von Thyreoidea-substanz wird die Resistenz gegen intravenös einverleibtes Acetonitril geprüft. Es wird die Menge Schilddrüsen substanz aufgesucht, die die Resistenz so stark erhöht, daß die doppelte Acetonitrilmenge erst tödlich

<sup>1</sup> HUNT. — HAFNER, F., u. T. KOMIYAMA: Arch. f. exper. Path. 107, 69 (1925).

<sup>2</sup> HAFNER u. KOMIYAMA. — STRAUB, W.: Dtsch. med. Wschr. 1925, 4. — Näheres über die Methode siehe bei KNAFFL-LENZ.

wirkt (= eine Einheit). Wenn für Konstanz der Temperatur (18—20°) gesorgt wird, arbeitet die Methode mit einer Genauigkeit von 30%<sup>1</sup>.

**2. Die Wirkung auf den Stoffwechsel.** FREUD und NOBEL<sup>2</sup> verglichen die Stoffwechselwirkung der Schilddrüsenpräparate dadurch, daß sie Meerschweinchen von 200—250 g Gewicht eine bestimmte Menge der einzelnen Präparate täglich per os zuführten und die Zeit bis zum Tode feststellten; SOLÉ<sup>3</sup> prüfte mit dieser Methode eine Reihe von Präparaten mit einem Jodgehalt von 0,017—0,312% und fand, daß die *Giftwirkung* dem Jodgehalt nicht streng parallel ging; dagegen ergibt sich aus den Versuchen von ROTTER und MECZ<sup>4</sup> eine gute Übereinstimmung zwischen Gesamtjodgehalt (und Gehalt an säureunlöslichem Jod) und Giftigkeit. STOLAND<sup>5</sup> fand bei derartigen Versuchen an Nagern und Tauben ein Trockenpräparat mit 0,44% Jod stets erheblich wirksamer als ein anderes Präparat mit nur 0,23% Jod. Es bleibt noch zu untersuchen, welche Genauigkeit der Methode zukommt.

Durch Bestimmungen des Gewichtsverlustes oder der Grundumsatzsteigerung bei kleinen Laboratoriumstieren<sup>6</sup> (Mäusen, Ratten, Meerschweinchen) ist es anscheinend nur dann möglich, zu ge-

Tab. 9 (nach MØRCH).

Präparat	Jodgehalt %	Wirksame Dosis* mg
1.	0,20	0,22
2.	0,19	0,46
3.	0,35	0,32
4.	0,23	2,0
5.	0,30	0,44
6.	0,35	0,20

\* , die bei täglicher Zufuhr die CO<sub>2</sub>-Abgabe schließlich um 15% erhöht.

genauen Feststellungen über die Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Jodgehalt zu gelangen, wenn ähnlich wie bei dem Verfahren von MØRCH<sup>7</sup> diejenige Schilddrüsen-gabe aufgesucht wird, die nach *langanhaltender* täglicher Zufuhr schließlich eine bestimmte Stoffwechselsteigerung bewirkt. MØRCH bestimmt die Menge, die eine endgültige Erhöhung der *Kohlensäure-Abgabe* um 15% herbeiführt. Bei der Auswertung verschiedener Schilddrüsenpräparate mit

<sup>1</sup> Siehe dagegen GADDUM, J. H., u. M. HETHERINGTON: Quart. J. Pharm. and Pharmacol. **4**, 183 (1931). — KROGH u. LINDBERG nach KROGH, M., u. A. L. LINDBERG: Acta path. scand. (Københ.) **9**, 21 (1932), (S. 28).

<sup>2</sup> FREUD, P., u. E. NOBEL: Klin. Wschr. **1924**, 1849. — NOBEL, E.: Z. exper. Med. **62**, 540 (1928). — RAINER, A.: Klin. Wschr. **1926**, 2306.

<sup>3</sup> SOLÉ, A.: Z. exper. Med. **59**, 45 (1928).

<sup>4</sup> ROTTER, G., u. M. A. MECZ: Arch. f. exper. Path. **166**, 649 (1932).

<sup>5</sup> STOLAND, O. O.: Amer. J. Physiol. **30**, 37 (1912).

<sup>6</sup> HAFNER u. KOMIYAMA. — Siehe auch ABELIN, I.: Biochem. Z. **101**, 196 (1919). — HILDEBRAND, F.: Arch. f. exper. Path. **92**, 68 (1923); **96**, 294 (1923). — ZIH, A.: Pflügers Arch. **214**, 449 (1925). — KREITMAIR, H.: Endokrinol. **4**, 333 (1929). — Ders.: Z. exper. Med. **61**, 202 (1928). — LIPSCHITZ, W., u. O. GIRNDT: Arch. f. exper. Path. **159**, 259 (1931).

<sup>7</sup> MØRCH, J. R.: J. of Physiol **67**, 221 (1929). — Siehe auch GADDUM und HETHERINGTON.

diesem Verfahren ergab sich, daß die Wirksamkeit dem Jodgehalt nicht streng proportional war (siehe Tabelle 9 S. 38).

Exakte Bestimmungen der Schilddrüsenwirksamkeit lassen sich mit der Methode der Feststellung des *Sauerstoffverbrauches* durchführen. KROGH und LINDBERG bestimmen die Zunahme der verbrauchten Sauerstoffmenge pro Quadratmeter Körperoberfläche bei erwachsenen männlichen Meerschweinchen, welchen sie jeden zweiten Tag, im ganzen siebenmal, die Menge eines Schilddrüsenpräparates verfüttern, die einer Jodmenge von 4,5 mg pro qm Oberfläche entspricht. Über die Beziehung zwischen Jodgehalt und Wirksamkeit bei normalen Schilddrüsen liegen anscheinend keine mit dieser Methode erhobenen Befunde aus ausgedehnten vergleichenden Untersuchungen vor.

PEILLON<sup>1</sup> untersuchte den Einfluß verschiedener Schilddrüsenpräparate auf die *Stickstoffabgabe* Myxödematöser; die Wirksamkeit ging dem Jodgehalt annähernd parallel.

Eine indirekte Methode des Nachweises der stoffwechselsteigernden Wirkung der Schilddrüse wurde von ASHER<sup>2</sup> ausgearbeitet. Nach ASHER wird durch mehrtägige Fütterung von Schilddrüse die Ratte empfindlicher gegen Sauerstoffmangel, der durch staffelweise Erniedrigung des Luftdruckes bis auf 160 mm Hg oder durch Aufenthalt der Tiere in einem abgeschlossenen Luftraum herbeigeführt wird. Nach BRANOVACKY<sup>3</sup> geht die Stärke der *Empfindlichkeitszunahme gegen O<sub>2</sub>-Mangel* dem Jodgehalt der verfütterten Schilddrüse annähernd parallel, doch fanden sich jodarme Schilddrüsen von relativ hoher Wirksamkeit.

Die bei jungen Ratten und Kaninchen durch Schilddrüsenzufuhr zu erzielende *Hemmung der Gewichtszunahme* verwandten CAMERON und CARMICHAEL<sup>4</sup> als Kriterium der Schilddrüsenwirksamkeit. Bei drei Schilddrüsenpräparaten mit 0,39, 0,34 und 0,18% Jod war die Hemmung dem Jodgehalt annähernd proportional. — Über die Genauigkeit dieser Methode ist nichts Näheres bekannt. KREITMAIR, der bei Meerschweinchen von 250—300 g die Menge Schilddrüse bestimmte, die bei täglicher Verfütterung nach 6 Tagen bei 3 von 4 Tieren einen Gewichtsverlust von mehr als 10% bewirkt, fand keine Proportionalität von Wirksamkeit und Jodgehalt; eine annähernde Übereinstimmung er-

<sup>1</sup> PEILLON, G.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **29**, 245 (1916—17).

<sup>2</sup> ASHER, L., u. H. STREULI: Biochem. Z. **87**, 359 (1918). — Ders. u. M. DURAN: Ebenda **106**, 254 (1920). — Ders. u. H. MARTI: Z. Biol. **77**, 181 (1923). — Ders. u. H. WAGNER: Z. exper. Med. **68**, 32 (1929). — Siehe auch SCHECHTER, M.: Z. exper. Med. **84**, 424 (1932).

<sup>3</sup> BRANOVACKY, M.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **37**, 488 (1924).

<sup>4</sup> CAMERON, A. T., u. J. CARMICHAEL: J. of biol. Chem. **45**, 69 (1920/21). — Trans. roy. Soc. Canada **20**, Sect. V, 1, 307 (1926); **23**, Sect. V, 169 (1929).

gaben dagegen die methodisch besseren Versuche von ROTTER und MECZ.

3. Die Wirkung auf die Metamorphose. Verhältnismäßig exakte Bestimmungen der Schilddrüsenwirksamkeit sind mit der Methode der *Metamorphosebeschleunigung* bei Batrachierlarven und Axolotln möglich. ROMEIS<sup>1</sup> hat als erster die 1912 von GUDERNATSCH<sup>2</sup> entdeckte Tatsache, daß die Schilddrüsenverfütterung bei Kaulquappen eine vorzeitige Metamorphose auslöst, zur biologischen Auswertung von Schilddrüsenstoffen herangezogen. Er fand starke Unterschiede in der Wirksamkeit der Handelspräparate, machte aber keine Angaben über deren Jodgehalt. Nach GRAHAM<sup>3</sup>, der zahlreiche menschliche

Tab. 10 (nach GRAHAM).

Jod in der getrockneten Schilddrüse %	Tage bis zum Durchbrechen der Vorderbeine
0,431	12,8
0,131	12,6
0,123	17,2
0,100	21,7
0,085	25,6
0,069	19,6
0,058	25,0
0,055	32,0
und weniger	

Schilddrüsen mit 0,431% Jod und weit weniger täglich in gleicher Menge an Kaulquappen verfütterte, geht die Zeitdauer bis zum Durchbrechen der Vorderbeine dem Jodgehalt annähernd parallel (siehe Tabelle).

Für diesen Parallelismus sprechen auch die Ergebnisse der weniger umfassenden Untersuchungen von LENHART<sup>4</sup>, von ROGOFF und MARINE<sup>5</sup>, von BRANOVACKY<sup>6</sup> und von GUNTHORP<sup>7</sup>. Andere Untersucher vermiften dagegen an tierischem und menschlichem Schilddrüsenmaterial eine Proportionalität zwischen Jodgehalt und Metamorphoseförderung, so SPATZ<sup>8</sup>, ABELIN<sup>9</sup> sowie COOKREY und ROSENBLATT<sup>10</sup> und besonders KREITMAIR<sup>11</sup>.

#### b) Die biologische Wirksamkeit fetaler und pathologisch veränderter Schilddrüsen.

Bei *fetalen Schilddrüsen* und bei *Struma congenita* — sie sind, wie auf S. 23 u. 24 erwähnt worden ist, sehr jodarm — ist der Parallelismus zwischen Jodgehalt und Acetonitrilresistenzvermehrung nicht gewahrt; sie wirken verhältnismäßig stark<sup>12</sup>.

<sup>1</sup> ROMEIS, B.: Arch. Entw.mechan. **41**, 47 (1915).

<sup>2</sup> GUDERNATSCH: Arch. Entw.mechan. **35**, 457 (1912/13).

<sup>3</sup> GRAHAM, A.: J. of exper. Med. **24**, 345 (1916).

<sup>4</sup> LENHART, G. H.: J. of exper. Med. **22**, 739 (1915).

<sup>5</sup> ROGOFF, J. M.: J. of Pharmacol. **10**, 199 (1917). — Ders. u. D. MARINE: Ebenda **9**, 57 (1916).

<sup>6</sup> BRANOVACKY, M.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **39**, 563 (1926).

<sup>7</sup> GUNTHORP, H.: Nach Endocrinol. **17**, 354 (1933).

<sup>8</sup> SPATZ, H.: Z. Biol. **87**, 41 (1928).

<sup>9</sup> ABELIN, CH.: Arch. f. exper. Path. **124**, 1 (1927).

<sup>10</sup> COOKREY, W. B., u. M. S. ROSENBLATT: Arch. int. Med. **42**, 1 (1928).

<sup>11</sup> KREITMAIR, H.: Endocrinol. **4**, 333 (1929).

<sup>12</sup> HUNT, R.: Arch. int. Med. **35**, 671 (1925).

Auf die Kaulquappen- und Axolotlmetamorphose wirkt fetales Schilddrüsengewebe und Struma congenita im allgemeinen sehr schwach ein<sup>1</sup>. Fetale Schaf- und Rinderschilddrüsen sind erst vom 3. bzw. 4. Monat ab wirksam. Menschliche Schilddrüse enthält vom 3. Monat des embryonalen Lebens an gelegentlich kleine Mengen des Hormons<sup>2</sup>.

Schwach wirksam sind auch die jodarmen Kretinkröpfe<sup>3</sup>, die keine oder nur geringe Steigerung der Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel bewirken<sup>4</sup>.

Die *Kolloidkröpfe* des Menschen sind biologisch wirksam entsprechend ihrem Jodgehalt, gleichgültig ob bei den damit behafteten Menschen vor der Resektion eine Jodbehandlung durchgeführt worden ist oder nicht. In den Versuchen von KROGH und LINDBERG schwankte der Jodgehalt zwischen 0,04 und 0,4% im Trockenpulver. Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches am Meerschweinchen war in 13 von 14 untersuchten verschiedenen Schilddrüsen pro Milligramm Jod gleich und ebenso groß wie die Zunahme des Sauerstoffverbrauches pro Milligramm Jod, zugeführt in Form normaler Schilddrüse des Schweines. Annähernde Übereinstimmung zwischen Jodgehalt und Wirksamkeit ergaben auch die Versuche von JORDI<sup>5</sup>, der die Wirkung auf Kaulquappen und die Steigerung der Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel bei Ratten untersuchte.

Die *Basedowstrumen*<sup>6</sup> sind teils wirksam, teils unwirksam auf die Kaulquappenmetamorphose; aber da nur selten der Jodgehalt berücksichtigt wurde, der ja gerade bei Basedowstrumen sehr wechselt, so ist aus den Versuchen nicht zu erkennen, ob die Basedowstrumen, wie manche angenommen haben, wirklich eine prinzipiell andere Wirkungsstärke besitzen wie normale Schilddrüsen. Auf die Metamorphose des Axolotls<sup>7</sup> waren kolloidhaltige Basedowschilddrüsen stärker wirksam als parenchymatöse Drüsen.

Eine bevorzugte Stellung der Basedowstrumen scheint DE QUER-

<sup>1</sup> ABELIN, CH.: a. a. O. — WEGELIN, C., u. I. ABELIN: Arch. f. exper. Path. **89**, 219 (1921); **105**, 137 (1925). — HOGGEN, L. T., u. F. A. E. CRECO: Brit. J. exper. Biol. **1**, 1 (1923). — MACCHIARULO, O.: Nach Ber. Physiol. **60**, 283 (1931). — Siehe auch CREW, F. A. E.: Vet. J. **79**, 257 (1923).

<sup>2</sup> SCHULZE, W., u. Mitarb.: Endokrinol. **2**, 2 (1928). — WEGELIN, C., u. M. FISCHER: Endokrinol. **4**, 330 (1929).

<sup>3</sup> DUBOIS, M.: Mitt. Grenzgeb. inn. Med. **39**, 543 (1926).

<sup>4</sup> HARA, Y.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36**, 537 (1923). — BRANOVACKY, M.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **37**, 488 (1924).

<sup>5</sup> JORDI, A.: Arch. int. Med. **49**, 541 (1932).

<sup>6</sup> ABELIN, CH. — BRANOVACKY, M.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **39**, 563 (1926). — KAHN, R. H.: Pflügers Arch. **205**, 404 (1924). — SPATZ, — WEGELIN u. ABELIN. — WEGELIN u. FISCHER.

<sup>7</sup> BERLIAND u. Mitarb.: Nach Endocrinol. **16**, 332 (1932).

VAIN<sup>1</sup> mit seinen Mitarbeitern anzunehmen; nach ihnen wirkt die Basedowschilddrüse besonders stark steigernd auf die Empfindlichkeit der Ratte gegen Sauerstoffmangel.

KROGH und LINDBERG fanden dagegen bei typischen exophthalmischen Kröpfen ohne Jodbehandlung des Trägers oder bei solchen, deren Träger ohne klinischen Erfolg und ohne Beeinflussung der histologischen Schilddrüsenstruktur mit Jod behandelt worden waren, keine Proportionalität zwischen Jodgehalt und biologischer Wirksamkeit und eine geringere Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch und die Gewichtsabnahme des Meerschweinchens als mit der gleichen Jodmenge in Form normaler Schweineschilddrüse: z. B. betrug die Steigerung des Sauerstoffverbrauches gegen 1,3% pro mg Jod als Schweineschilddrüse nur 1,1% bei Basedowschilddrüse und 0,8% bei Basedowschilddrüse nach erfolgloser Jodbehandlung. Bei exophthalmischen Kröpfen jedoch, welche spontan oder infolge einer Jodbehandlung des Trägers das Bild der Kolloid-Drüse zeigten, stieg mit der Zunahme des Kolloids und mit dem Anstieg des Jodgehaltes auch die biologische Wirksamkeit an (z. B. stieg der Sauerstoffmehrverbrauch pro 1 mg Jod auf 1,5%), und die Proportionalität zwischen Jodgehalt und biologischer Wirksamkeit trat wieder auf.

Der Beweis für eine Sonderstellung der Basedowschilddrüsen, nämlich für eine Wirksamkeit, die über das Maß derjenigen des in ihr enthaltenen Jod-Eiweißkörpers hinausginge, ist keineswegs erbracht<sup>2</sup>.

Besonders MÖBIUS hat die Theorie verfochten, daß die „Vergiftung des Körpers durch krankhafte Tätigkeit der Schilddrüse“ beim an Morbus Basedow erkrankten Menschen durch die Abgabe eines *qualitativ* anders wirkenden Sekretes verursacht würde. KLOSE<sup>3</sup> glaubte diese Theorie experimentell gestützt zu haben. Bei überzüchteten Hunden (Terrier) ließen sich nach seinen Angaben durch intravenöse Einspritzung von Preßsäften aus Basedowstrumen Exophthalmus, Fieber, Krämpfe und Tachycardie erzeugen; dagegen war dies nicht gelungen durch Injektion von Preßsaft aus gewöhnlichen Strumen.

Die Ergebnisse derartiger Versuche, in welchen Preßsäfte intravenös injiziert werden, sind für die Aufklärung der normalen und pathologischen Schilddrüsenfunktion wertlos.

### VII. Biologische Wirkung dem Thyroxin nahestehender Verbindungen.

Qualitativ hat das 3,5 *Dijodtyrosin* (das mit der aus einer Weichkoralle isolierten Jodgorgosäure identisch ist<sup>4</sup>) manche Wirkungen mit

<sup>1</sup> DE QUERVAIN, F.: Erg. Physiol. **24**, 701 (1925).—HARA.—BRANOVACKY.—JORDI.—Siehe auch SAEGESSER, M.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **43**, 55 (1932).

<sup>2</sup> Hierzu siehe auch PALMER, W. W., u. J. P. LELAND: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1195 (1931—32).—GUTMAN und Mitarb. (zit. S. 35).

<sup>3</sup> KLOSE, H.: Erg. inn. Med. **10**, 167 (1913).

<sup>4</sup> HENZE, M.: Z. physik. Chem. **38**, 60 (1903); **51**, 64 (1907).



denen des Thyroxins gemein. So fördert es wie dieses die Metamorphose der Batrachierlarven<sup>1</sup>, und zwar stärker als andere Jodverbindungen und nicht wie jene auf dem Umweg über die Förderung der Schilddrüsensekretion (siehe S. 187), sondern auch an schilddrüsenlosen Larven, also durch unmittelbaren Angriff. Aber die Stärke der Wirksamkeit auf Kaulquappen oder Axolotl steht weit hinter der des Thyroxins zurück; — nach GADDUM wirkt es auf Kaulquappen 100mal, nach ROMEIS etwa 100mal schwächer als Thyroxin. Dieser Unterschied in der Wirksamkeit von Dijodtyrosin und Thyroxin ist noch größer bei Axolotln.

Auf den Stoffwechsel des Warmblüters<sup>2</sup> übt Dijodtyrosin eine sehr schwache thyroxinartige Wirkung aus. Es beseitigt die Erscheinungen des Schilddrüsenmangels weder bei myxödematösen Menschen noch bei thyrektomierten Hunden, und es bringt auch keine Steigerung des Eiweißabbaues bei Hunden zustande<sup>3</sup>. Bei Mäusen wird die Acetonitrilresistenz, die durch das Schilddrüsenhormon stark gesteigert wird, nur wenig vermehrt<sup>4</sup>.

Die Untersuchung der Wirkungen des *Diacetylthyroxins*, das durch Einwirkung von Eisessig auf alkoholische Thyroxinlösungen gewonnen wird, hat das interessante Ergebnis gebracht, daß einige Thyroxinwirkungen erhalten sind, nämlich die metamorphosefördernde Wirkung an Amphibienlarven<sup>5</sup> und die zur Mauser führende Wirkung bei Vögeln<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> MOOSE, CH.: J. of biol. Chem. **19**, 421 (1914). — SWINGLE, W. W.: J. gen. Physiol. **1**, 593 (1919). — J. of exper. Zool. **37**, 219 (1923). — JENSEN, C. O.: C. r. Soc. Biol. **83**, 315 (1920). — ABELIN, I.: Biochem. Z. **116**, 146 (1921). — Ders. u. N. SCHEINFINKEL: Pflügers Arch. **198**, 151 (1923). — ROMEIS, B.: Biochem. Z. **141**, 121 (1923). — HELFF, O. M.: Z. exper. Zool. **45**, 69 (1926). — GADDUM, J. H.: J. of Physiol. **64**, 247 (1927). — ZAWADOWSKY, B., u. Mitarb.: Pflügers Arch. **217**, 198 (1927). — Z. exper. Med. **61**, 528 (1928). — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. **63**, 557 (1928). — Pflügers Arch. **206**, 467 (1924); **219**, 588 (1928). — HOFFMAN, A., u. F. GUDERNATSCH: Endocrinol. **17**, 239 (1933).

<sup>2</sup> ROMEIS, B.: Biochem. Z. **135**, 85 (1923). — GADDUM, J. H.: J. of Physiol. **68**, 382 (1930). — ABELIN, I.: Biochem. Z. **138**, 169 (1923). — HOFFMANN, F.: Z. exper. Med. **57**, 68 (1927). — CANZANELLI, A., u. D. RAPPORT: Amer. J. Physiol. **103**, 279 (1933).

<sup>3</sup> STROUSE, S., u. C. VOEGLIN: J. of Pharmacol. **1**, 123 (1909). — Siehe auch BEUMER, H., u. B. KORNHUBER: Münch. med. Wschr. **1925**, 2057. — v. ZWEHL, TH.: Arch. Entw.mechan. **107**, 456 (1926). — ROMEIS, B., u. TH. v. ZWEHL: Klin. Wschr. **1925**, 703. — CANZANELLI u. RAPPORT.

<sup>4</sup> WUTH, O.: Biochem. Z. **116**, 237 (1921). — v. ZWEHL. — ROMEIS u. v. ZWEHL

<sup>5</sup> KENDALL, E. C.: Amer. J. Physiol. **49**, 136 (1919). — SWINGLE, W. W., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **70**, 208 (1924). — TITAJEW, A. A., u. B. R. SUMM: Biochem. Z. **220**, 62 (1930).

<sup>6</sup> ZAWADOWSKY, B., u. Mitarb.: Endocrinol. **5**, 416 (1929).

Diese Wirkungen sind nur wenig schwächer als bei Thyroxin. Die Wirksamkeit äußert sich auch an thyrektomierten Kaulquappen. Das Diacetylthyroxin ist beim Warmblüter und Menschen<sup>1</sup> nach einigen Untersuchern ohne thyroxinartige Wirkung auf Oxydationsgröße und Pulsfrequenz. Nach GADDUM<sup>2</sup> hat es jedoch bei Ratten eine starke steigernde Wirkung auf den Grundumsatz, wenn 50 mg intraperitoneal gegeben werden. Bei jungen Ratten wird das Wachstum nicht gefördert, doch wird die Entwicklung des Knochenbaues, der Zahnbildung und des Haarkleides etwas beschleunigt<sup>3</sup>.

*N-Acetyl-Thyroxin* steigert den Grundumsatz der Ratten<sup>4</sup>.

Das jodfreie Thyroxin (*Desjodothyroxin, Thyronin*) hat keine thyroxinartige Wirkung mehr<sup>5</sup>. Gleichzeitige Darreichung von Thyronin und Jodsatz bewirkt zwar eine Stoffwechselsteigerung, aber keine Glykogenverarmung der Leber. Der Körper kann also die Synthese einer wirksamen jodhaltigen Verbindung nur in sehr geringem Umfang durchführen.

Das 3,5-*Dijodthyronin*<sup>6</sup> (der Hydrochinonring des Thyroxins ist jodfrei) hat eine etwa 40mal schwächere metamorphosefördernde Wirkung als Thyroxin. Auf den Grundumsatz der Ratten ist diese Verbindung etwa 15mal schwächer wirksam als d l-Thyroxin. Beim Hunde<sup>7</sup> ist die Wirkung auf die Wärmeproduktion etwa 20mal schwächer als die des d l-Thyroxins. Die Stickstoffausscheidung im Urin wird nicht beeinflusst.

*Dibrom-* und *Dichlor-Dijodthyronin*<sup>8</sup> wirken wie Thyroxin, aber schwächer. *Tetrabrom-* und *Tetrachlorthyronin*<sup>9</sup>, also Stoffe, in denen die Jodatome des Thyroxins durch Cl und Br ersetzt sind, wirken auf Kaulquappen, Axolotln und Ratten qualitativ wie Thyroxin, aber auch schwächer.

*Thyroxamin*<sup>9</sup> = Thyroxin ohne die COOH-Gruppe ist an Wirksamkeit dem Thyroxin unterlegen.

*Thyroxinpeptide* (Glycyl-, Alanyl-, Lactylthyroxin<sup>10</sup>) sind wirksam,

<sup>1</sup> KENDALL. — SWINGLE u. Mitarb.

<sup>2</sup> GADDUM, J. H.: J. of Physiol. **68**, 382 (1930).

<sup>3</sup> HOSKINS, M. M.: J. of exper. Zool. **48**, 373 (1927). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 55 (1927).

<sup>4</sup> GADDUM:

<sup>5</sup> GADDUM, J. H.: J. of Physiol. **64**, 246 (1927); **68**, 382 (1930). — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. **63**, 557 (1928); **68**, 563 (1929).

— Siehe auch RAAB, W.: Wien. Arch. inn. Med. **23**, 321 (1932).

<sup>6</sup> GADDUM.

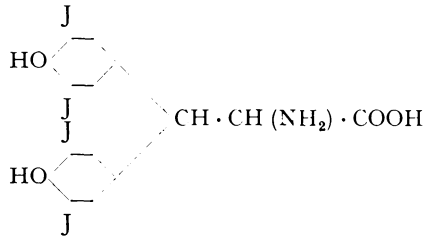
<sup>7</sup> CANZANELLI u. RAPPORT.

<sup>8</sup> SCHUEGRAF, K.: Helvet. chim. Acta **12**, 405 (1929). — Siehe auch HARRINGTON, C. R., u. W. MCCARTNEY: J. chem. Soc. Lond. **1929**, 892.

<sup>9</sup> ABDERHALDEN u. WERTHEIMER. — GADDUM.

<sup>10</sup> ASHLEY, J. N., u. C. R. HARRINGTON: Biochemic. J. **22**, 1436 (1928). — GADDUM.

aber schwächer als Jodthyreoglobulin entsprechend der gleichen Jodmenge. Das Thyroxinisomere



ist unwirksam<sup>1</sup>.

### VIII. Krankhafte Veränderungen der Schilddrüsenfunktion beim Menschen.

#### A. Athyreose, Hypothyreose, Myxoedem, Kretinismus.

1. **Athyreose**<sup>2</sup>. In seltenen Fällen unterbleibt die Ausbildung der Schilddrüse. Dieses Fehlen der Schilddrüsenanlage hat aber nicht immer ein völliges Fehlen der Bildung von Schilddrüsenhormon zur Folge, da es meist mit der Entwicklung von heterotopem Schilddrüsenewebe, z. B. in Gestalt eines Zungenbasistumors einhergeht. Bei völliger Athyreose sind kleine Gewebsteile, die sich aus den oben erwähnten lateralen Anlagen entwickelt haben, zu finden<sup>3</sup>. Ob sie die Schilddrüsenfunktion teilweise ersetzen können, ist ungewiß. Das völlige Fehlen jeglichen Schilddrüsenorgans scheint innerhalb weniger Monate oder Jahre den Tod des Menschen herbeizuführen. Bei Individuen, die über 2 Jahre alt geworden sind, wird eine totale Aplasie nicht beobachtet.

2. **Hypothyreose**<sup>4</sup>. 1873 beschrieb GULL<sup>5</sup> einen bei erwachsenen Frauen von ihm beobachteten Symptomenkomplex, den er wegen der Ähnlichkeit der Symptome mit denen des Kretinismus als „cretinoid state in adult life“ umschrieb. Die wichtigsten Symptome waren folgende: Klage über allgemeine Schwäche und Stumpfheit, Abneigung gegen geistige und körperliche Tätigkeit. Fortschreitende Zunahme des Körperumfanges. Schwerfällige Sprache, „dicke“ und vergrößerte Zunge. Verbreiterung des Gesichtes. Verdickung der Haut und des Unter-

<sup>1</sup> HARRINGTON u. McCARTNEY.

<sup>2</sup> WEGELIN, C.: Handb. spez. Path. Anat. Hist. **8**, 74 (1926). — SIEGERT, F.: Handb. inn. Sekr. **3**, 149 (1928).

<sup>3</sup> SCHILDER, P.: Virchows Arch. **203**, 246 (1911).

<sup>4</sup> WEGELIN, S. 339. — BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl., **I**, 203 (1916). — EGGENBERGER, H.: Handb. inn. Sekr. **3**, 850 (1928). — CURSCHMANN, H.: Ebenda **71**. — WIELAND, E.: Ebenda **105**. — KLOSE, H., u. G. BÜTTNER: Ebenda **591**. — FALTA, W.: Handb. inn. Med. **4**, 1071 (1927).

<sup>5</sup> GULL, zit S. I.

hautzellgewebes im Gesicht [besonders an den Lippen und über den Augen], am Hals, an den Händen. Auftreten bleibender Falten, ödematöses Aussehen des Hautgewebes ohne Drucksymptom wie bei richtigem Ödem. Vier Jahre später gab ORD<sup>1</sup> der Krankheit, nach dem sinnfälligsten Symptom, den auch heute noch meist angewandten Namen *Myxödem*.

Zwar hatte man bald erkannt, daß eine Schilddrüsenveränderung beim Myxödem oft vorkommt, aber man deutete diese als sekundäre Folge einer ihrem Wesen nach unbekanntem Erkrankung. Den Zusammenhang erkannten erst 1882 und 1883 unabhängig voneinander die Schweizer Chirurgen J. REVERDIN und TH. KOCHER<sup>2</sup>. Sie beobachteten, daß bei Menschen, denen längere Zeit zuvor die Schilddrüse wegen kropfiger Entartung vollkommen entfernt worden war, das von GULL aufgestellte Krankheitsbild sich ausbildet. REVERDIN sprach von einem „Myxoedème postopératoire“ und KOCHER von einer „Kachexia thyreopriva“ oder „strumipriva“. Daß das postoperative Myxödem die Folge des Ausfalles einer spezifischen Schilddrüsenfunktion ist, sprach zuerst der Chirurg BRUNS<sup>3</sup> klar aus.

Die wichtigsten Symptome, die nach der Entfernung des Hauptanteiles der Schilddrüse oder der gesamten Schilddrüse bei Menschen auftreten, welche sich im Wachtumsalter befinden, oder die sich in gleicher Weise beim nicht operativen Myxödem ausbilden, sind folgende:

Im Vordergrund steht die *Wachstumsstörung*. Sie ist, wenn nur wenig funktionierendes Schilddrüsengewebe vorhanden ist, so stark, daß die Körpergröße an der Schwelle des 3. Jahrzehnts unter einem Meter sein kann. Der Zwergwuchs ist im allgemeinen ein proportionierter. Das Verhältnis der Masse von Schädel, Rumpf und Extremitäten ähnelt dem des Kindes, ohne ihm ganz zu entsprechen. Oft ist das enchondrale Längenwachstum stärker gehemmt als das periostale Dickenwachstum, so daß die Knochen kurz und dick bleiben. Das Becken ist eng, häufig ist der Femurkopf abgeplattet und der Schenkelhals kurz. Die epiphysären Knochenkerne treten verspätet auf, und die Knorpelfugen bilden sich verzögert in Knochenkerne um. An dem verhältnismäßig großen Schädel fällt der tiefe Sitz und die große Breite der Nasenwurzel auf — eine Folge des Zurückbleibens der Keilbeinentwicklung.

Die erste Dentition tritt verspätet auf, und der Wechsel des Milchgebisses ist hinausgeschoben, oder er bleibt ganz aus. Es bestehen oft Stellungsstörungen der Zähne. Die Zähne werden leicht kariös und nutzen sich stärker ab als bei gesunden Menschen.

Das *Hautmyxödem* ist dadurch gekennzeichnet, daß die Haut ver-

<sup>1</sup> ORD, zit. S. I.

<sup>2</sup> Siehe S. I Note 4.

<sup>3</sup> BRUNS, P.: Beitr. klin. Chir. 16, 521 (1896).

dickt, prall gespannt, trocken, schuppig, blaß und kühl ist. Diese Veränderungen sind besonders ausgesprochen an den Nasenflügeln, den Augenlidern, den Lippen, dem Nacken, dem Hand- und Fußrücken und in den Supraclaviculargruben. Manche Untersucher fanden mehr Mucin in der Haut, doch wurde dieser Befund nicht ausnahmslos erhoben. Auch die Schleimhäute können ödematös sein; auf die Schwellung der Kehlkopfschleimhaut wird die Änderung der Stimme — sie klingt rau — zurückgeführt. Die Zunge ist häufig abnorm groß, die Sprache dadurch klosig („dick“) (siehe Abb. 21 S. 113).

Die Schweiß- und Talgdrüsen der Haut sind mangelhaft entwickelt, und ihre Tätigkeit liegt darnieder. Bei schwerer Hypothyreose bleibt die Entwicklung der Capillaren des Nagelfalzes auf embryonaler Stufe stehen. Das Haar ist spröde und trocken und fällt leicht aus.

Die quergestreifte *Muskulatur* ist schwach entwickelt und hämoglobinarm. Die Bauchwand ist trommelartig vorgewölbt, sehr oft besteht eine Nabelhernie. Die Muskelbewegungen sind schwerfällig und ungeschickt, der Gang häufig watschelnd. Oft findet man eine *Darmatonie* mit Neigung zur Obstipation. Die Salzsäure-Sekretion der Magendrüsen ist herabgesetzt.

Die Ausbildung der *Keimdrüsen* und der sekundären Geschlechtsmerkmale ist gehemmt (siehe Bd. 1, S. 50 u. 81).

Daß bei Myxödematösen eine starke Erniedrigung des Grundumsatzes<sup>1</sup> besteht, entdeckte zuerst MAGNUS-LEVY<sup>2</sup> im Jahre 1897. Diese Tatsache wurde bisher immer wieder bestätigt gefunden: Bei echtem Myxödem ist der *Stoffwechsel*, gemessen an der O<sub>2</sub>-Aufnahme oder CO<sub>2</sub>-Abgabe, stets wesentlich erniedrigt, und zwar maximal bis auf etwa 50% des Normalwertes. Dabei ist der Anteil der einzelnen Nahrungsstoffe an den Oxydationen unverändert. Auch der Eiweißumsatz ist vermindert; es besteht eine Neigung zu Stickstoffretention. Eiweißmengen, die beim Gesunden noch kein N-Gleichgewicht herbeiführen, machen die N-Bilanz positiv. Über die spezifisch-dynamische Wirkung zugeführter Nahrung gehen die Angaben diametral auseinander. Die Zuckertoleranz ist oft wesentlich erhöht, die alimentäre Hyperglykämie ist verlängert. Die Körpertemperatur liegt häufig etwas tiefer als normal.

Die *Pulsfrequenz* ist niedrig — bis 50—60 Schläge in der Minute. Oft beobachtet man eine Herzvergrößerung und -insuffizienz. Nicht selten tritt Arteriosklerose auf. Die zirkulierende Blutmenge ist klein. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist oft niedrig. Das Blut ist eiweiß- und cholesterinreich; es gerinnt rascher als bei gesunden Menschen, die Fibrinbildung ist reichlicher.

<sup>1</sup> Näheres bei GRAFE, E.: Erg. Physiol. 21, 245 (1923).

<sup>2</sup> MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. 33, 268 (1897).

Der *Blutjodgehalt* ist bei schweren Hypothyreosen (auch bei Kretinismus) anscheinend ausnahmslos kleiner als normal. Statt des von der Mehrzahl der Autoren angegebenen Normalwertes von etwa 10—20  $\gamma$  % fanden DE QUERVAIN und Mitarbeiter<sup>1</sup> nur 2—7  $\gamma$  %, SMITH<sup>2</sup> nur 6  $\gamma$  %, EISLER und SCHITTENHELM<sup>3</sup> nur 4,4—7,2  $\gamma$  %, JANSSEN und ROBERT<sup>4</sup> 2,8—7,5  $\gamma$  %, ELMER<sup>5</sup> 4 und 5  $\gamma$  %.

Die geistigen Fähigkeiten sind herabgesetzt, am stärksten bei der Form der Hypothyreose, die zum Kretinismus (siehe S. 49) führt. Bei dieser werden bekanntlich so starke Hemmungen der Funktionen erreicht, daß kaum noch eine Reaktionsfähigkeit auf die Umwelt ereignisse erhalten ist. Von diesen schwersten Formen der Idiotie gibt es Übergänge bis zu den leichten Einschränkungen der Teilnahmefähigkeit und der geistigen Regsamkeit oft mit einer leichten Verlagerung der Stimmung nach der depressiven Seite.

Die Hypothyreose des Erwachsenen führt zu gleichen Veränderungen mit Ausnahme der Wachstumsstörungen. Die Abnahme der geistigen Fähigkeiten erreicht nur leichtere Grade.

3. **Myxödem** entsteht — abgesehen vom postoperativen Myxödem — vorwiegend auf der Grundlage sklerotischer Veränderungen, die zum Untergang des Parenchyms führen, und die sich meist im Anschluß an eine Thyreoiditis ausbilden. Nach Röntgenbestrahlung der Thyroidea<sup>6</sup> ist häufig Myxödem beobachtet worden. Auch Carzinommetastasen<sup>7</sup> können gelegentlich Myxödem verursachen. Das Spontanmyxödem kommt bei dem weiblichen Geschlecht viel häufiger vor als bei dem männlichen.

Bei der *Chagas-Krankheit* in Brasilien, bei der die Schilddrüse entartet und bei der Myxödem auftritt, ist das Toxin eines Trypanosoma, das durch eine Wanze übertragen wird, die Ursache der Schilddrüsenveränderung.

In gewissen Gegenden Nordamerikas kommt Hypothyreose der neugeborenen Schweine, Schafe usw. häufig vor<sup>8</sup>. Die Jungen sterben meist bald nach der Geburt; sie zeigen Unterentwicklung des Haarkleides; die Verluste allein im Staate Montana belaufen sich auf über 100 000 Schweine im Jahr.

<sup>1</sup> DE QUERVAIN, F., u. Mitarb.: Monogr. Jena: Fischer 1926.

<sup>2</sup> SMITH nach EGGENBERGER. — VEIL, W. H., u. A. STURM: Dtsch. Arch. klin. Med. **147**, 166 (1925).

<sup>3</sup> EISLER, B., u. A. SCHITTENHELM: Z. exper. Med. **68**, 487 (1929). — Dieselben: Klin. Wschr. **1932**, 6.

<sup>4</sup> JANSSEN, W. H., u. F. ROBERT: Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 225 (1927).

<sup>5</sup> ELMER, A. W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 449 (1933).

<sup>6</sup> Näheres bei KLOSE und BÜTTNER.

<sup>7</sup> Siehe z. B. WINKLER, W.: Z. klin. Med. **120**, 400 (1932).

<sup>8</sup> Lit. bei MARINE, D., u. C. H. LENHART: Arch. int. Med. **4**, 253 (1909).

4. Der Kretinismus kommt ganz vorwiegend in Kropfgegenden vor<sup>1</sup>. Die Aszendenten der Kretinen sind fast ausnahmslos Kropfträger. Die Ausbildung des Kretinismus geht mit der Taubstummheit annähernd parallel. Soweit bei Kretinen die Schilddrüse überhaupt zur Ausbildung gelangt ist, zeigt sie meist eine starke kropfige Entartung oder starke Atrophie; es gibt also keine für den Kretinismus typischen Schilddrüsenveränderungen.

Die Kretins zeigen die wichtigsten Erscheinungen der Hypothyreose. Ausnahmslos ist der Grundumsatz sehr niedrig. Das Wachstum des Körpers und die Ausbildung der geistigen Fähigkeiten zeigen im ganzen die gleichen Hemmungen wie beim Myxödem des Kindes.

Wenn im Gegensatz zum jugendlichen Myxödem die Schilddrüsen-therapie beim Kretinismus nicht regelmäßig bessernd wirkt, so braucht dies nicht als Beweis dafür aufgefaßt zu werden, daß das Wesen des Kretinismus vom Wesen des Hypothyreoidismus prinzipiell verschieden ist. Vermutlich ist für das Zustandekommen des Kretinismus eine Störung der Schilddrüsenfunktion im fetalen Entwicklungsstadium ausschlaggebend; es ist denkbar, daß sie zum Ausfall von Gewebsentwicklungen führt, die später nicht mehr eingeholt werden können. Zu denken ist dabei besonders an Störungen der Ausbildung anderer innersekretorischer Organe (siehe S. 196, 212 u. 214).

Über die Ursachen der *kropfigen Entartung* der Schilddrüse siehe S. 55.

### B. Hyperthyreosen. Morbus Basedow<sup>2</sup>.

Als erster scheint der Engländer PARRY die Krankheit beschrieben zu haben, welche seit 1858 in Deutschland den Namen *Basedowsche Krankheit* trägt. Der Merseburger Arzt v. BASEDOW hatte 1840 eine Darstellung des Leidens gebracht, als dessen drei Kardinalsymptome er die Struma, gewisse Augenveränderungen und die Tachykardie bezeichnete.

Die pathologischen Veränderungen an der Schilddrüse bei Morbus Basedow bestehen in der Regel in einer Vermehrung der Zahl der Epithelzellen. Der GOLGI-Apparat der Zellen ist vergrößert. Nicht nur

— KENDALL, E. C.: Thyroxine. — SMITH, G. E.: *Endocrinology* 3, 262 (1919). — EVVARD, J. M.: *Endocrinology* 12, 539 (1928). — KRÍŽENECKÝ, J.: In *Handb. Ernähr. u. Stoffw. landw. Nutztiere*, Berlin 1932, S. 511, 532, 546.

<sup>1</sup> Näheres siehe BIEDL, A.: *Inn. Sekr.* 3. Aufl. I. 225 (1916). — WEGELIN, C.: *Handb. spez. Path. Anat. Hist.* 8, 449 (1926).

<sup>2</sup> Siehe S. 3 u. bei MÖBIUS, P. J.: *Die Basedowsche Krankheit*, 2. Aufl. Wien 1906. — FALTA, W.: *Handb. inn. Med.* 4, 1044 (1927). — WEGELIN, C.: *Handb. spez. Path. Anat. Hist.* 8, 369 (1926). — DEUSCH, G.: *Handb. inn. Sekr.* 3, 1 (1928). — RIENHOFF, W. F.: *Medicine* 10, 257 (1931). — SAUERBRUCH, F.: *Arch. klin. Chir.* 167, 332 (1931). — OKKELS, H.: *Acta path. scand. (Københ.)* 9, 1 (1932).

die Zahl der einzelnen Bläschen ist vermehrt, sondern an einzelnen Stellen wird die Follikelwand der zylindrischen Epithelzellen mehrschichtig; es bilden sich Epithelzapfen aus. Das Kolloid ist meist spärlich und dünnflüssig. Im Stroma finden sich oft Lymphocytenhaufen. Die Schilddrüse ist meist vergrößert und ist sehr stark durchblutet. Oft schließen sich diese Veränderungen an eine akute Thyreoiditis an.

Tritt die Krankheit im jugendlichen Alter auf, so wird das Längenwachstum begünstigt. Das Skelet wird grazil; der Epiphysenschluß tritt verfrüht auf. Die Haut ist zart, feucht und reichlich durchblutet; meist enthält sie viel Pigment. Es besteht eine abnorme Neigung zu Schweißabgabe. Das Unterhautzellgewebe ist arm an Fett. Die Haare sind dünn und fallen leicht aus.

Die Beobachtung, daß bei der Basedowschen Krankheit der Stoffwechsel gesteigert ist, teilte als erster FRIEDRICH VON MÜLLER<sup>1</sup> im Jahre 1893 mit. Aus der Tatsache, daß bei Basedowpatienten trotz hoher Calorienaufnahme eine Gewichtsabnahme eintritt, schloß VON MÜLLER auf einen abnorm hohen Calorienbedarf. Unabhängig von FR. VON MÜLLER entdeckte MAGNUS-LEVY<sup>2</sup> 1893 bei Bestimmungen des Grundumsatzes, daß unter zehn Basedowpatienten neun eine sehr starke Steigerung der Oxydationen aufwiesen. In mehreren Tausenden von Nachuntersuchungen wurde die Stoffwechselsteigerung bei Morbus Basedow fast ausnahmslos wieder gefunden<sup>3</sup>. Die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe können auf über den doppelten Normalwert in die Höhe gehen. Das Maß der Steigerung geht der Schwere der Erkrankung annähernd parallel.

Der Basedowkranke leistet körperliche Arbeit unökonomischer; er zeigt dabei einen abnorm hohen Sauerstoffverbrauch. Daß die Oxydationsmehrleistung bei Nahrungsaufnahme eine größere sei, wird neuerdings bestritten.

An der gesteigerten Verbrennung ist das Fett besonders stark beteiligt, so daß der respiratorische Quotient beim Morbus Basedow etwas niedriger liegt als bei Gesunden (bei 0,77 gegen 0,82). Der Eiweißumsatz ist in der Regel ebenfalls gesteigert; qualitativ zeigt er dagegen keine Abweichungen vom normalen Verlauf. Es besteht eine Neigung zu Hyperglykämien und zu Glykosurien. Die Blutzuckererhöhung nach Kohlehydratzufuhr ist häufig ungewöhnlich hoch und langanhaltend; die Zuckertoleranz ist also vermindert. Nicht selten ist die Basedowsche Krankheit mit einem Diabetes mellitus verbunden. Oft finden sich

<sup>1</sup> MÜLLER, FR.: Dtsch. Arch. klin. Med. 51, 335 (1893).

<sup>2</sup> MAGNUS-LEVY, A.: Berl. klin. Wschr. 1895, 650. — Z. klin. Med. 33, 269 (1897).

<sup>3</sup> Näheres bei GRAFE, E.: Erg. Physiol. 21, 247 (1923). — SANDIFORD, I.: Endocrinology 4, 71 (1920).



Anzeichen von Störungen der Leberfunktion. Bei Sektionen erweist sich die Leber als relativ klein und sehr glykogenarm. Nach heftigen Basedow-Erkrankungen kann die Leber pathologisch anatomische Veränderungen zeigen, welche auf schwere thyreotoxische Schädigungen hinweisen<sup>1</sup>.

Die Körpertemperatur pflegt an der oberen Grenze der Normalwerte zu liegen.

Die Frequenz der Herzschläge ist wesentlich vermehrt. Es besteht eine Neigung zu Extrasystolie. Das Herz ist häufig dilatiert, hypertrophiert und oft insuffizient. Nach manchen Beobachtern<sup>2</sup> sind Herz und Gefäßsystem abnorm empfindlich gegen Adrenalin. Doch kann diese vermehrte Adrenalinempfindlichkeit, soweit sie nach subcutanen Einspritzungen beobachtet wurde, durch eine bessere Resorption des injizierten Mittels vorgetäuscht sein. Die zirkulierende Blutmenge ist groß<sup>3</sup>. Die Zirkulationsgeschwindigkeit des Blutes ist erhöht<sup>4</sup>.

Typisch ist weiter der bekannte „Blick des Entsetzens“ bei Basedowkranken, der Augapfel tritt abnorm stark vor, die Lidspalten klaffen weit; bei der Blicksenkung folgt das obere Lid der Augenbewegung verzögert (GRAEFES Symptom). Der Lidschlag tritt selten auf (STELLWAGSches Symptom). Das Wesen des Exophthalmus ist noch ungeklärt.

Es besteht eine Schwäche der Skelettmuskeln, die sich bei Sektionen als atrophisch erweisen. Oft besteht ein feinschlägiger Tremor.

Häufig treten bei basedowkranken Frauen Menstruationsstörungen auf. Schwangerschaft verschlimmert das Leiden. An der Thymusdrüse findet sich bei der Sektion häufig eine Hyperplasie.

Die Sekretionen sind vermehrt: Außer einer Neigung zu Schweißabgabe und zu Speichelfluß wird nicht selten Hyperacidität des Magensaftes beobachtet. Häufig treten anfallsweise einsetzende Diarrhöen auf.

Die Zellen des Blutes weisen keine regelmäßigen Veränderungen an den roten Blutkörperchen auf; die Zahl der Leukocyten ist meist vermindert, die der Lymphocyten dagegen relativ vermehrt. Die Kalkausscheidung ist bei den an Morbus Basedow Erkrankten sehr groß. Die Blutkalkwerte liegen etwas erhöht.

Im Basedowblut treten bei der Gerinnung vasokonstriktorische<sup>5</sup> und

<sup>1</sup> RÖSSLE, R.: Virchows Arch. 1933.

<sup>2</sup> GOETSCH, E.: Endokrinol. 4, 389 (1920). — CSÉPAI, K., u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr. 1923, 379. — ORATOR, V.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 36, 420 (1923) und andere.

<sup>3</sup> WISLICKI, L.: Z. exper. Med. 71, 696 (1930). — CHANG, H. CH.: J. clin. Invest. 10, 475 (1931). — BANSI, H. W.: Zbl. inn. Med. 1932, 522.

<sup>4</sup> BLUMGART, H. L.: Medicine 10, 1 (1931).

<sup>5</sup> BRÖKING, E., u. P. TRENDELENBURG: Dtsch. Arch. klin. Med. 103, 168 (1911).

Uterus und Darmmuskel erregende<sup>1</sup> Substanzen auf, und zwar in wesentlich größerer Menge als im Normalblut. Die chemische Natur dieser Substanzen ist noch unbekannt. Die vasokonstriktorische Substanz ist nicht, wie anfangs vermutet wurde, mit Adrenalin identisch. Ein erhöhter Gehalt des Blutes an Adrenalin bei Morbus Basedow ist nicht nachzuweisen<sup>2</sup>. Das Blut gerinnt verzögert, dabei wird wenig Fibrin abgeschieden. Der Cholesteringehalt des Blutes ist oft erniedrigt.

Es bildet sich beim Basedow-Kranken eine abnorme psychische Erregbarkeit mit Erleichterung des Gedankenablaufes bis zur Ideenflucht aus. Die Erkrankten sind in der Stimmung wechselnd, nicht selten brechen Psychosen aus, die sowohl depressiven wie maniakalischen Charakter haben können.

Auf die zahlreichen Theorien<sup>3</sup> über das Wesen der Basedowschen Krankheit soll hier nicht eingegangen werden. Schon die flüchtige Betrachtung der bei dieser Krankheit und bei experimenteller Vergiftung durch Zufuhr von Schilddrüseninkret auftretenden Erscheinungen zeigt, daß die wichtigsten Symptome des Basedow: Stoffwechselsteigerung, Fettverlust, vorzeitige Verknöcherung, Pulsbeschleunigung, Herzhypertrophie, Durchfälle mit denen des experimentellen Hyperthyreoidismus übereinstimmen. (Näheres S. 68.) Angesichts der vielen Übereinstimmungen darf auf die Tatsache, daß die Augensymptome des Morbus Basedow beim experimentellen Hyperthyreoidismus nur unsicher auftreten (siehe S. 144 u. 208) kein allzu großes Gewicht gelegt werden. Irgendein zureichender Beweisgrund gegen die Annahme, daß das Wesen des Morbus Basedow in einer Hypersekretion des qualitativ unverändert wirkenden Schilddrüsenhormones zu suchen ist, besteht nicht. Jedoch sprechen nicht die Ergebnisse aller Versuche, die angestellt worden sind, um eine Überschwemmung des Körpers mit Schilddrüseninkret nachzuweisen, mit der notwendigen Sicherheit zugunsten der Theorie einer Mehrsekretion der Schilddrüse bei der Basedowschen Erkrankung.

Der Jodgehalt des Blutes von Menschen, deren Schilddrüse normal funktioniert, liegt nach zahlreichen Analysen bei 10—15—20  $\gamma$  %. VEIL und STURM<sup>4</sup> fanden bei Hyperthyreosen 21—70  $\gamma$  %, bei drei Base-

<sup>1</sup> FRAENKEL, A.: Arch. f. exper. Path. 60, 395 (1909). — SHARPEY-SCHAFFER, E.: Quart. J. exper. Physiol. 13, 132 (1923). — KUBOZONO, Y.: Fol. endocrin. jap. 4, 21 (1908).

<sup>2</sup> GOTTLIEB, R.: Dtsch. med. Wschr. 1911, 2161. — STEWART, G. N.: J. of exper. Med. 15, 547 (1912).

<sup>3</sup> Siehe bei BIEDL a. a. O. S. 272. — KLOSE, H.: Neue dtsch. Chir. 44 (1929).

<sup>4</sup> VEIL, W. H., u. A. STURM: Dtsch. Arch. klin. Med. 147, 166 (1925). — Siehe auch JANSEN, W. H., u. F. ROBERT: Dtsch. Arch. klin. Med. 157, 225

dowpatienten 21, 35 und 40 γ %, nach LUNDE und Mitarbeitern<sup>1</sup> ist nicht nur der Gesamtjodgehalt im Blute erhöht, sondern auch der alkoholunlösliche, organisch gebundene Anteil, der normalerweise etwa 25—35 % des Gesamtjodes beträgt.

Ein empfindlicher Nachweis für Schilddrüsenhormon ist die REID-HUNTSche Acetonitrilreaktion (siehe S. 36). Mehrfach wurde untersucht, ob man mit ihr einen vermehrten Gehalt des Basedowblutes an Schilddrüsenhormon nachweisen kann. Nach Verfütterung von Basedowiker-Trockenblut<sup>2</sup> zeigten die Mäuse wiederholt eine erhöhte Resistenz gegen Acetonitril, während Normalblut unwirksam war; 0,1 g Trockenblut entsprach der Wirksamkeit von 3—4 γ Thyroxin. So hohe Thyroxinmengen sind aber im Basedowblut wahrscheinlich nicht vorhanden; es muß also angenommen werden, daß der durch Basedowblut bewirkte schilddrüsenartige Schutz gegen Acetonitril nicht nur durch den erhöhten Gehalt an Schilddrüsenhormon bedingt ist.

Nach VON BERGMANN und Mitarbeitern<sup>3</sup> geben fast alle Basedowfälle bei mehrmaliger Einspritzung von täglich 0,5 ccm Serum eine positive Acetonitrilreaktion, während die Injektion von Normalserum stets unwirksam sein soll. Aber auch das Blutserum von Menschen, welche an Uraemie, Asthma bronchiale oder an Diabetes mellitus leiden, schützt in gleicher Weise gegen Acetonitril.

Nach HARA<sup>4</sup> soll das Schilddrüsenvenenblut der Basedowkranken, das mehrere Tage lang zu 3—4 ccm bei Ratten eingespritzt wird, ebenso wie Schilddrüsenhormon eine Überempfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel erzeugen, was bei Normalblut nicht der Fall ist. Es wäre aber noch zu untersuchen, ob so kleine Mengen Schilddrüsenhormon, wie sie in den genannten Mengen Basedowserum auf Grund des Jodgehaltes angenommen werden können, genügen, um jene Überempfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel zu erzeugen.

Mit der Kaulquappenmethode gelang es nicht, den vermehrten Gehalt des Basedowblutes an Schilddrüsenhormon nachzuweisen: Die

(1927). — BIILMANN, G.: Hosp. tid. (dän) **74**, 395 (1931). — SCHITTENHELM, A.: Med. Klin. **1932**, 275. — TURNER, G. R.: J. of biol. Chem. **97**, CIV (1932) u. a.

<sup>1</sup> LUNDE, G., u. Mitarb.: Biochem. Z. **206**, 261 (1929). — HOLST, J., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1928**, 2287. — Siehe auch DODDS, E. C., u. Mitarb.: Lancet **223**, 608 (1932).

<sup>2</sup> HUNT, R.: J. amer. med. Assoc. **49**, 240 (1907). — Amer. J. Physiol. **63**, 257 (1923). — GHEDINI, G.: Wien. klin. Wschr. **1911**, 736.

<sup>3</sup> V. BERGMANN, G., u. M. GOLDNER: Z. klin. Med. **108**, 100 (1928). — SALOMON, R.: Arch. klin. Med. **154**, 221 (1927). — GOLDNER, M.: Z. klin. Med. **108**, 110 (1928); **114**, 456 (1930). — Siehe auch OEHME, K., u. H. PAAL: Erg. inn. Med. **44**, 214 (1932) Lit. — SINEK, F., u. L. HARTMANN: Z. klin. Med. **122**, 187 (1932) u. a.

<sup>4</sup> HARA, Y.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36**, 537 (1923). — Siehe auch DE QUERVAIN, F.: Erg. Physiol. **24**, 701 (1925).

mit dem Trockenblut gefütterten Kaulquappen metamorphosierten nicht rascher<sup>1</sup>, obwohl schon 1 Teil Thyroxin auf 1 Milliarde Teile Wasser die Metamorphose beschleunigt.

EIGERS Methode (siehe S. 219) zum Nachweise des Schilddrüsenhormones im Blute, welche auf der Verstärkung der Adrenalinwirkung auf die Froschgefäße durch das Plasma des Blutes beruht, ist nach CSILLAG<sup>2</sup> ungeeignet zur Entscheidung der Frage, ob Basedowblut mehr Hormon enthält als Normalblut.

Mit der Methode von DRESEL und GOLDNER<sup>3</sup>, welche die durch Zufuhr von Schilddrüsenstoffen zu verursachende Glykogenverarmung der Leber bei der Maus zur Messung anzuwenden versuchten, gelingt es nicht, Veränderungen des Gehaltes an Schilddrüsenhormon im Blute nachzuweisen. Der Glykogengehalt der Leber solch kleiner Laboratoriumstiere ist außerordentlich starken und rasch verlaufenden spontanen Schwankungen unterworfen (siehe S. 368).

Der biologische Nachweis des vermehrten Gehaltes an Schilddrüsenhormon im Blute bei Morbus Basedow ist also noch nicht endgültig erbracht.

Ein starke Stütze zugunsten der Annahme, daß der *Morbus Basedow* die Folge einer Überfunktion der Schilddrüse ist, liefern die Erfolge der Teilentfernung der Schilddrüse bei dieser Krankheit, die zuerst 1875 von WATSON in England, 1880 von TILLAUX in Frankreich und 1884 von REHN in Deutschland ausgeführt wurde<sup>4</sup>. Mit den erkennbaren Krankheitserscheinungen pflegt auch die Stoffwechselsteigerung zu schwinden.

Bei Tieren (Pferde, Hunde, Rinder) wird die Basedowsche Krankheit nur selten beobachtet<sup>5</sup>. (Über die hyperthyreotischen Erscheinungen, welche experimentell durch Zufuhr von Hypophysen-Vorderlappen-Extrakten erzeugt werden können, wird S. 201 berichtet.)

### C. Kropfige Entartung der Schilddrüse.

Es werden hauptsächlich drei Formen der nichtentzündlichen Vergrößerung der Schilddrüse unterschieden:

<sup>1</sup> ROGOFF, J. M., u. H. GOLDBLATT: J. of Pharmacol. 17, 473 (1921). — SHARPEY-SCHAFFER, E.: Quart. J. exper. Physiol. 13, 132 (1923).

<sup>2</sup> CSILLAG, E.: Pflügers Arch. 202, 588 (1924).

<sup>3</sup> DRESEL, K., u. Mitarb.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 41, 534 (1929). — Dtsch. med. Wschr. 1929, 259. — HIMMELBERGER, L. A.: Endocrinology 16, 332 (1932). — WITTGENSTEIN, A.: Pflügers Arch. 239, 298 (1932). — Siehe dagegen GEISSE, F.: Dissertation Frankfurt 1932 u. Ber. Physiol. 67, 675 (1932).

<sup>4</sup> Siehe dazu SCHILL, E.: Schmidts Jb. 210, 283 (1886). — MOEBIUS, P. J.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 1, 434 (1891). — KLOSE, H.: Neue dtsh. Chir. 44 (1929).

<sup>5</sup> Lit. bei PFEIFFER, C.: Münch. med. Wschr. 1909, 1173. — KLOSE, H., u. Mitarb.: Beitr. klin. Chir. 77, 601 (1912). — Derselbe: Neue dtsh. Chir. 44, 61 (1929).

1. **Die diffuse Hyperplasie.** Sie kommt bei Neugeborenen und Kindern häufiger als bei Erwachsenen vor. Bei ihr ist die Größenzunahme durch die Zunahme der Epithelien bedingt. Die Epithelzellen sind von kubischer Gestalt und zum Teil in Haufen gelagert. Epithelpapillen springen in das Lumen der Bläschen vor. Kolloid fehlt (*Struma diffusa parenchymatosa*) oder ist mehr oder weniger spärlich (*Struma diffusa mikrofollicularis*).

2. **Die diffuse Kolloidstruma** (*Struma diffusa makrofollicularis*) wird besonders bei Erwachsenen beobachtet. Fast alle Follikel enthalten sehr viel Kolloid, zum Teil konfluieren die Follikel unter Zugrundegehen der Epithelsepten. Das Epithel ist im allgemeinen abgeplattet, an einzelnen Stellen sind Haufen cylindrischer Epithelzellen zu finden. Doch fehlen in der Regel eigentliche Epithelpapillen. Die Gesamtzahl der Epithelien ist vermehrt, zwischen der ersten und der zweiten Form finden sich aber Übergänge. Die Mehrzahl der Pathologen neigt der Ansicht zu — so WEGELIN —, daß die Kolloidstrumen späte Entwicklungsformen der kindlichen parenchymatösen Strumen sind.

3. **Die knotige Hyperplasie** (*Struma nodosa*). Umschriebene Bläschengruppen zeigen die erwähnten Veränderungen der Kolloidspeicherung und Epithelabplattung neben Epithelwucherungszentren. Diese adenomartigen Zentren sind von der Umgebung mehr oder weniger scharf durch Bindegewebe abgegrenzt und werden als „Knoten“ bezeichnet. Die Knotenstruma enthält meist mehrere Knoten, in denen zuerst das Parenchym stark vermehrt ist, während die Bläschenbildung und Kolloidspeicherung gering ist. Später treten Follikel auf, und Kolloid wird gespeichert. Die Epithelzellen werden flacher. Schließlich können regressive Prozesse einsetzen, die zur fibrösen oder hyalinen Umwandlung oder zur Verkalkung führen.

Abgesehen von den mechanisch bedingten Schädigungen macht der Kropf keine für ihn typischen Gesundheitsstörungen. Ein Teil der parenchymatösen Kröpfe gleicht histologisch der Basedowschilddrüse (siehe S. 49), und bei den damit behafteten Menschen können die Symptome der Basedowschen Krankheit zu finden sein, wie sie auch bei Kolloidkröpfen und Knotenkröpfen zumal nach Zufuhr von Jod auftreten können. Der Kolloidkropf ist häufig aber nicht regelmäßig mit Symptomen des Hypothyreoidismus (Grundumsatzsenkung, Hautmyxödem, geistige Trägheit) verbunden.

#### D. Theorie der Kropfentstehung.

Die Entstehung des Kolloidkropfes und des Knotenkropfes ist ortsgebunden<sup>1</sup>. Als wichtigste Kropfgebiete sind zu nennen: Die Alpen,

<sup>1</sup> WEGELIN, G.: Handb. spez. Path. Anat. Hist. 8, 156 (1926). — EGGENBERGER, H.: Handb. inn. Sekr. 3, 684 (1928). — ASCHOFF, L.: Vorträge über Pathologie. Jena 1925.

Karpathen, Pyrenäen, Distrikte in Derbyshire und Norfolk, der Ural und Kaukasus, zahlreiche Gebiete Asiens, besonders das Himalayagebiet und große Teile Chinas, ferner das Gebiet der großen Seen in den Vereinigten Staaten von Nordamerika.

Die Ortsgebundenheit des Kropfes ergibt sich besonders klar aus der oft beobachteten Tatsache, daß Kropfträger in kropffreien Gegenden ihren Kropf verlieren und umgekehrt, daß die Schilddrüsen gesunder Menschen, die in Kropfgegenden übersiedeln, kropfig entarten.

Über die Entstehung des Kropfes ist eine Unsumme von Theorien aufgestellt worden. Hier soll nur eine derselben näher auf ihre Stichhaltigkeit untersucht werden, eine der ältesten Theorien, die annimmt, daß die Entwicklung der Kröpfe mit einer ungenügenden *Jod*-Aufnahme in den Körper zusammenhängt, welche zu einer Erschwerung der Jodthyreoglobulinbildung führt. Diese Theorie wurde schon mehr als vier Jahrzehnte vor der Entdeckung des Jodes in der Schilddrüse von dem Französer FOURCAULT und dem französischen Chemiker CHATIN<sup>1</sup> aufgestellt. Der letztere berichtet von zwei im Rhonetal dicht beieinander gelegenen Dörfern, von denen das eine viele Kropfträger und Kretins aufwies, während das andere vollkommen kropffrei und kretinfrei gewesen war, bis es seinen Wasserbezug geändert hatte: Das alte Wasser war jodhaltiger gewesen als das Pariser Wasser, das neue Wasser dagegen war jodfrei.

FOURCAULT teilte 1851 der Pariser Akademie der Wissenschaft kurz mit<sup>2</sup>, daß seiner Ansicht nach, die sich auf Analysen stützte, der Mangel oder die Armut an Jod in Wässern und Nahrungsmitteln die primäre und spezielle Ursache des Kropfes und Kretinismus sei. Nach ihm spielt Jod beim Kropf die gleiche Rolle wie Eisen bei der Chlorose: „en restituant à l'économie un de ses principes essentiels“.

CHATIN führte, unabhängig von FOURCAULT, mit einer besonders empfindlichen Jodanalysenmethode umfassende Untersuchungen über den Jodgehalt der Pflanzen, der Tiere, des Wassers, der Luft aus und wies 1851 in einer Veröffentlichung: „De la rareté de l'iode dans l'air et dans les eaux de certains cantons, où le goitre prédomine“ darauf hin, daß die Luft, das Regenwasser, der Boden und seine Produkte im kropffreien Paris jodreicher sind als in den Kropfgegenden der Alpen. Überzeugt, daß Jodmangel die Ursache der kropfigen Schilddrüsenentartung sei, empfahl er die Einführung jodierten Speisesalzes. CHATINs, auf vortreffliche Arbeiten gestützte Ansichten fanden wenig Zustimmung und viel Ablehnung; bald gerieten sie vollkommen in Vergessenheit.

Erst 1915 wurde die Theorie des Zusammenhanges der Kropfbildung

<sup>1</sup> CHATIN, A.: C. r. Acad. Sci. Paris **33**, 584 (1851); **34**, 14, 52 (1852); **35**, 46, 127 (1852); **36**, 652 (1853).

<sup>2</sup> FOURCAULT, M.: C. r. Acad. Sci. Paris **33**, 518, 544 (1851).

mit einem Mangel an Jod durch HUNZIKER<sup>1</sup> neu belebt. HUNZIKER kam ohne Kenntnis der Analysen und Schlüsse FOURCAULTS und CHATINS zu der Überzeugung, daß der Kropf eine Anpassung der Schilddrüse an Jodmangel der Nahrung sei; die Schilddrüse vermehre ihre Epithelien, um das in den Körper in zu geringer Menge gelangende Jod vollkommen zur Synthese des wirksamen Stoffes ausnutzen zu können.

Die Jodmangeltheorie<sup>2</sup> von CHATIN und HUNZIKER wird vornehmlich durch zweierlei Feststellungen gestützt.

Einmal haben zahlreiche Analysen die alte Annahme CHATINS gestützt, nach der das Zustandekommen des Kropfes von der Jodarmut der Umwelt abhängig ist.

VON FELLEBERG<sup>3</sup> untersuchte z. B. den Jodgehalt von Erde und Gestein in vier Aargaudörfern, in denen die Verkropfung sehr verschieden stark war. Der Jodgehalt der Erde und des Gesteins war der Verkropfung umgekehrt proportional (Tabelle II).

Tabelle II (nach v. FELLEBERG).

Kropfhäufigkeit	γ Jod in 1 Kilo	
	Erde	Gestein
Dorf A mit 1% Kropfträgern	11900	5400—9300
„ B „ 12,1 % „	4940	830
„ C „ 56,2 % „	620	320—1600
„ D „ 61,6 % „	820—1970	420—430

In La Chaux de Fonds im Jura ist der Kropf selten, in Signau im Emmental häufig. In Signau enthalten Nahrung und Trinkwasser viel weniger Jod als in La Chaux de Fonds (0,067 γ/kg Trinkwasser gegen 1,4 γ/kg).

Nach McCLENDON<sup>4</sup> ist der Kropf in jenen Teilen der Vereinigten Staaten von Nordamerika, in denen die Nahrungsmittel arm an Jod sind, und in denen das Trinkwasser weniger als 0,23 γ Jod im Liter enthält, häufig, während die Gegenden, die jodreichere Nahrung und jodreicheres Trinkwasser liefern, kropfarm sind.

In Neuseeland fanden HERCUS, BENSON und CARTER<sup>5</sup> ebenfalls, daß das Maß der Verkropfung dem Jodgehalt der Erde parallel geht (Tabelle 12 S. 58).

<sup>1</sup> HUNZIKER-SCHILD, H.: Der Kropf, eine Anpassung an jodarme Nahrung. Bern: Francke 1915.

<sup>2</sup> Ausführliche Literatur siehe bei UCKO, H.: Erg. inn. Med. **43**, 366 (1932).

<sup>3</sup> v. FELLEBERG, TH.: Erg. Physiol. **25**, 176 (1926).

<sup>4</sup> McCLENDON, J. F.: J. of biol. Chem. **60**, 289 (1924). — Ders. u. J. C. HATHAWAY: J. amer. med. Assoc. **82**, 1668 (1924). — Ders.: Physiologic. Rev. **7**, 189 (1927).

<sup>5</sup> HERCUS, C. E., u. Mitarb.: J. of Hyg. **24**, 321 (1925); **31**, 493 (1931); **33**, 55 (1933).

Tabelle 12 (nach HERCUS u. Mitarb.).

Kropfhäufigkeit		mg Jod in 1 Kilo Erde
Gegend mit 62% Kropfträgern unter den Schulkindern		0,3
„ „ 40% „ „ „ „		0,4
„ „ 19% „ „ „ „		3,2
„ „ 4% „ „ „ „		11,8
„ „ 4% „ „ „ „		14,1

Über ähnliche Befunde ist in neuerer Zeit auf Grund weniger ausgedehnter Untersuchungen auch aus anderen Ländern<sup>1</sup> berichtet worden.

H. BIRCHER<sup>2</sup> weist darauf hin, daß der Kropf im Kanton Freiburg samt seinen drei im Waadtland eingeschlossenen Enklaven viel häufiger ist als im benachbarten bzw. umschließenden Waadtland. Die beiden Kantone beziehen ihr Speisesalz aus zwei verschiedenen Quellen, ersterer aus den Salinen von Rheinfelden, letzterer aus dem Bergwerk von Bex. Nach VON FELLEBERG<sup>3</sup> ist aber das Salz von Bex wesentlich jodärmer als das Rheinfeldener Salz (7,7  $\gamma$ /kg gegen 260  $\gamma$ ).

Die Theorie CHATINS und HUNZIKERS ist also durch die Analysen von Gestein, Erde, Salz und Trinkwasser gut gestützt.

Zu erstreben ist eine Sicherstellung durch exakte Bestimmungen der Tagesaufnahme oder -abgabe an Jod in Kropfgebieten und kropffreien Gebieten. Schon CHATIN<sup>4</sup> brachte Schätzungen der täglich zugeführten Jodmengen. Für das kropffreie Paris nimmt er eine tägliche Aufnahme von mindestens 5—10  $\gamma$  Jod an, in der kropffarmen Gegend von Soisson ist die Aufnahme etwas geringer, in der kropffreien aber kretinarmen Gegend von Lyon und Turin beträgt die tägliche Aufnahme nach ihm nur 1—2  $\gamma$  Jod, in den Tälern der Alpen mit endemischem Kropf und Kretinismus höchstens 0,5  $\gamma$ . Aus methodischen Gründen konnten CHATINS Untersuchungen noch nicht zu richtigen Werten führen. Genauere Bestimmungen finden sich bei VON FELLEBERG<sup>5</sup>. EGGEN-

<sup>1</sup> Siehe z. B. Deutschland (Hessen): CAUER, H.: Z. physik. Ther. **37**, 203 (1929); **39**, 10 (1930). — Ungarn: BODNÁR, J., u. J. STRAUB: Biochem. Z. **227**, 237 (1930). — Holland: MEERBURG, P. A.: Chem. Weekbl. **1932**, 750. — Siehe auch EGGENBERGER, H.: Schweiz. med. Wschr. **1932**, 362. — Lettland: KUPZIS, J.: Z. Hyg. **113**, 551 (1932). — Argentinien: MAZZOCCO, P.: Rev. Soc. argent. Biol. **5**, 440, 463, 472, 486 (1929). — China: ADOLPH, H. W., u. Mitarb.: Chin. J. Physiol. **4**, 437 (1930); ebenda: **6**, 345 (1932). — Siehe auch McCLENDON, J. F.: Münch. med. Wschr. **1933**, 1039.

<sup>2</sup> BIRCHER, H.: Volkmanns Samml. klin. Vorträge **1890**, Nr. 357.

<sup>3</sup> V. FELLEBERG, TH.: Erg. Physiol. **25**, 176 (1926). — Biochem. Z. **152**, 149 (1924); **174**, 341 (1926).

<sup>4</sup> CHATIN, A.: C. r. Acad. Sci. Paris **34**, 51 (1852).

<sup>5</sup> V. FELLEBERG a. a. O. (siehe auch McCLENDON, J. F., u. J. C. HATHAWAY: J. amer. med. Assoc. **82**, 1668 (1924). — BODNÁR u. STRAUB. — ADOLPH u. Mitarb. — HERCUS u. Mitarb. — McCARRISON, R., u. Mitarb.:



BERGER<sup>1</sup> schätzt das Minimum an Jod, das täglich aufgenommen werden muß, um die Kropfbildung zu verhüten — höher als CHATIN —, auf 40—80  $\gamma$  und glaubt, daß dies Minimum in den Kropfgegenden der Schweiz nicht entfernt erreicht wird.

Die andere, nicht weniger eindeutige Stütze der Jodmangeltheorie ist die Tatsache, daß Jodsalzarreichung in kleinen Mengen die Kropfbildung verhindert oder den bestehenden Kropf zur Rückbildung bringt.

Die Jodtherapie des Kropfes ist anscheinend seit sehr alten Zeiten in der Volksmedizin getrieben worden, indem den Kropfträgern die Asche jodhaltiger Naturprodukte (Schwammmasche) zugeführt wurde, oder indem das Wasser besonders jodreicher Quellen getrunken, besonders jodreiches Salz (z. B. Siebenbürgener Salz auf Anraten des PARACELSUS) gegessen wurde<sup>2</sup>. Schon bald nach der Entdeckung des Jodes erkannte man seine kropfverkleinernde Wirkung. 7 Jahre später verwandte es der Genfer Arzt COINDET, durch den die Jodtherapie des Kropfes allgemein bekannt wurde (seit 1820).

Den ersten Vorschlag einer systematischen Kropfprophylaxe machte, wie erwähnt, vor über 75 Jahren CHATIN. Er schlug 30 mg Jodsalz im Jahre, d. i. etwa 80  $\gamma$  am Tage vor. Man machte dann in der Folgezeit in Frankreich Versuche mit Jodsalzzusatz zum Speisesalz, wählte aber wesentlich größere Mengen. Allgemeiner hat sich dieses Verfahren nicht eingebürgert; es geriet später in Vergessenheit.

Bald nach der erneuten Empfehlung der Jodsalzzufuhr durch HUNZIKER, der durch tägliche Darreichungen von 0,1 mg Jodkali die Kropfausbildung vermindern konnte, und der den Zusatz von Jodsalz zum Kochsalz empfahl, führte BAYARD<sup>3</sup> umfangreiche Versuche im Wallis durch. Er fand, daß der Zusatz von 4 mg KJ oder mehr auf das Kilo Speisesalz wirksam war. 1922 führte als erste Behörde der Kanton Appenzell auf Empfehlung EGGENBERGERS die allgemeine Jodsalzzugabe zum Kochsalz ein. Später ist der Zusatz in vielen kropfbedrohten Gegenden durchgeführt worden. Eine Schweizer Kropfkommission empfiehlt die Menge von 5 mg pro Kilo. Das Verfahren erwies sich im allgemeinen als durchaus wirksam, um die Kropfausbildung zurückzudrängen<sup>4</sup>.

Gleich wirksam ist die wöchentlich wiederholte Darreichung kleiner

---

Indian J. med. Res. 18, 1335 (1931). — SCHEFFER, L.: Biochem. Z. 247, 418 (1932) u. a.

<sup>1</sup> EGGENBERGER, H.: Handb. inn. Sekr. 3, 684 (1928).

<sup>2</sup> Zur Geschichte der Jodtherapie siehe VEIL, W. H., u. R. STURM: Dtsch. Arch. klin. Med. 154, 327 (1927). — HARRINGTON, C. R.: The thyroid gland usw. London 1933.

<sup>3</sup> BAYARD nach v. FELLEBERG.

<sup>4</sup> Siehe z. B. HÄMMERLI, M.: Schweiz. med. Wschr. 1931, 881.

Mengen von Jodsalz. Als erste hatten MARINE und KIMBALL<sup>1</sup> 1917 nachgewiesen, daß die Darreichung von Jodsalz in einer Stadt Ohios die Zahl der kropftragenden Schulkinder außerordentlich verminderte. Diese Erfahrung ist inzwischen von sehr zahlreichen Beobachtern bestätigt worden.

Es kann nach diesen Feststellungen kaum mehr bezweifelt werden, daß eine der wichtigsten Bedingungen für das Zustandekommen einer kropfigen Schilddrüsenentartung der Jodmangel ist — aber es wäre verfrüht, zu behaupten, daß er die einzige Bedingung ist. Dagegen spricht schon die Tatsache, daß sehr oft unter Menschen, die unter gleichen Umweltbedingungen leben und gleiche Nahrung genießen, der Kropf in sehr verschiedener Häufigkeit und Stärke auftritt. Schon CHATIN<sup>2</sup> nahm neben einer „cause spéciale qui est l'insuffisance de la somme d'iode introduit dans l'économie“ noch „causes générales ou accessoires“ an — und rechnete zu ihnen klimatische Faktoren, Wohnungsverhältnisse, Geschlecht, Erbfaktoren, Ernährungsweise usw. Es soll hier nicht näher erörtert werden, welche Beobachtungen über die Bedeutung einer besonderen Disposition und über andere kropfbegünstigende Faktoren gemacht worden sind. Es sei nur kurz erwähnt, daß gewisse Beobachtungen an Tieren dafür zu sprechen scheinen, daß mit der Nahrung aufgenommene Stoffe oder Bakterien bei bestehender Kropfdisposition kropfauslösend wirken können.

#### E. Experimentelle Kropferzeugung beim Tier.

Zahlreiche Beobachtungen am Menschen<sup>3</sup> haben bei vielen Ärzten die Überzeugung geschaffen, daß die Entstehung der Kröpfe durch einen im Wasser enthaltenen toxischen Stoff ausgelöst oder begünstigt wird. Die Annahme von H. BIRCHER<sup>4</sup>, daß diese Noxe an bestimmte geologische Bodenbeschaffenheiten gebunden sei, ist von den neuesten Nachuntersuchern der Frage<sup>3</sup> abgelehnt worden.

Besser gestützt ist die Theorie, daß Toxine pathogener Parasiten kropfauslösend oder begünstigend wirken.

Der einzige Fall der experimentellen kropfigen Entartung der Schilddrüse, der durch die Toxine eines bestimmten Erregers erzeugt wird, ist die Kropfbildung bei Kaninchen und Meerschweinchen durch das Schizotrypanosoma Cruzi<sup>5</sup>, d. h. der Erreger der oben erwähnten CHAGASSchen Krankheit.

Einen infektiösen Ursprung nehmen GAYLORD und Mitarbeiter<sup>6</sup> auch

<sup>1</sup> Nach MARINE, D.: *Medicine* 3, 453 (1924).

<sup>2</sup> CHATIN, A.: *C. r. Acad. Sci. Paris* 34, 51 (1852).

<sup>3</sup> Siehe bei BIEDL, A.: *Inn. Sekr.*, 3. Aufl., I, 227 (1916).

<sup>4</sup> BIRCHER, H.: *Volksmanns Samml. klin. Votr.* 1890, Nr 357.

<sup>5</sup> KOLLE: *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* 42, 795 (1912).

<sup>6</sup> GAYLORD, H. R., u. M. C. MARSH, nach BIEDL.

für den in Pennsylvania bei Fischen, besonders bei Bachforellen oft vorkommenden parenchymatösen Kropf<sup>1</sup> an; zwar gelingt es nicht, durch Transplantation dieser Struma die gesunde Fischthyreoidea in eine hyperplastische Thyreoidea umzuwandeln; aber man konnte durch Verfütterung der an den Wänden der Fischbehälter abgesetzten Massen bei Hunden und Ratten Kröpfe erzeugen und die Kropfbildung verhindern, wenn man dem Wasser der Behälter geringe Mengen Sublimat zusetzte.

Nicht in lebenden Parasiten, sondern in von Parasiten erzeugten Giften sehen dagegen WILMS und BIRCHER die kropfauslösende Schädigung. WILMS<sup>2</sup> beobachtete nach dem Trinken der Ratten mit Wasser aus sogenannten Kropfbrunnen (es ist übrigens nicht sicher erwiesen, daß das Wasser bestimmter Brunnen eine besonders starke Kropfbildung bei Menschen erzeugt) das Auftreten von Knotenkröpfen und diffusen parenchymatösen Strumen. (Über die Histologie siehe E. BIRCHER. Während die Filtration durch das Berkefeldfilter das Kropfgift nicht entfernte, wurde es durch Erhitzen auf 80° zerstört. Ähnliche Ergebnisse hatte auch E. BIRCHER<sup>3</sup>. Er fand ebenfalls, daß die Siedetemperatur das kropfauslösende Gift des Wassers von Kropfbrunnen, das ungekocht bei Hunden, Affen und Ratten Strumen erzeugte, zerstört. Nach ihm ist der schädigende Stoff kolloidaler Natur und nicht dialysabel. Er soll nicht bakteriellen Ursprungs sein und durch das Berkefeldfilter nicht entfernt werden. Sein Vorkommen soll an bestimmte geologische Formationen gebunden sein.

Daß die Tränkung mit Kropfwasser tatsächlich mit einiger Regelmäßigkeit Kröpfe bei Ratten, weniger sicher auch bei anderen Versuchstieren, erzeugt, bestätigen die meisten Nachuntersucher<sup>4</sup>. Die Trinkwässer verlieren ihre kropferzeugende Wirksamkeit durch Kochen nicht; sie wirken nicht oder viel unsicherer in kropffreien Gegenden<sup>5</sup> — es kann also das Trinkwasser nicht der einzige ätiologisch in Frage kommende Faktor sein.

---

<sup>1</sup> MARINE, D., u. C. H. LENHART: J. of exper. Med. 12, 311 (1910); 13, 455 (1911).

<sup>2</sup> WILMS, M.: Dtsch. med. Wschr. 36, 604 (1910).

<sup>3</sup> BIRCHER, E.: Dtsch. Z. Chir. 103, 276 (1910). — Dtsch. med. Wschr. 36, 1705 (1910). — Z. exper. Path. u. Ther. 9, 1 (1911). — Dtsch. Z. Chir. 112, 368 (1911). — Siehe auch COLELLA, R.: Schweiz. Arch. Neur. 29, 269 (1932).

<sup>4</sup> BREITNER, B.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 25, 808 (1913). — KRANZ, P.: Dtsch. Mschr. Zahnheilk. 32, 800 (1914). — DIETERLE, TH., L. HIRSCHFELD u. R. KLINGER: Münch. med. Wschr. 1913, 1813. — WAGNER von JAUREGG, J.: Med. Klin. 1915, 465. — Weitere Lit. bei A. BIEDL a. a. O., u. bei WEGELIN, C.: Handb. spez. Path. Anat. Hist. 8, 431 (1926).

<sup>5</sup> KLINGER, R.: Arch. Hyg. 86, 212 (1917).

Nach MCCARRISON<sup>1</sup> spielen beim Zustandekommen des Kropfes Bakterien eine Rolle, die mit dem Kot in den Boden gelangen und mit Wasser oder Nahrungsmitteln aufgenommen werden. Nach ihm und SASAKI unter WILMS<sup>2</sup> bildet sich nach der Verfütterung oder parenteralen Einverleibung von Kot oder Kulturen von Darmbakterien bei Ziegen und Ratten ein Kropf aus. Doch verliefen Nachuntersuchungen von KLINGER<sup>3</sup> negativ.

Aus dem Ausfall zahlreicher Versuche an Hunden ziehen GRASSI und MUNARON<sup>4</sup> den Schluß, daß an der Kropfbildung ein von Mikroben im Erdboden usw. gebildetes Toxin beteiligt sei; nach ihnen gelingt es, auch an kropffreien Orten Tiere kropfig zu machen, wenn in dem Stallraum Mist, Kot usw. aus einer Kropfegend lagert.

Die Annahme, daß Schädigungen der Schilddrüse durch Bakteriengifte oder andere toxische Stoffe zur Kropfbildung Anlaß geben können, hat also manche Wahrscheinlichkeit für sich. Es scheint aber, als ob diese Schädigungen nur dann kropfauslösend wirken, wenn gleichzeitiger Jodmangel besteht.

Nach MCCARRISON kommt neben unzureichenden sanitären Bedingungen<sup>5</sup> der Art der *Ernährung* eine besondere Bedeutung für die Entstehung von Schilddrüsenvergrößerungen bei Kaninchen und Ratten zu. Besonders der Mangel an einigen Vitaminen<sup>6</sup> soll die Kropfentstehung begünstigen.

Auch anderen Untersuchern ist es gelungen, durch geeignete Ernährung Schilddrüsenvergrößerungen zum Teil beträchtlicher Art zu erzeugen: Bei Kaninchen durch langdauernde Fütterung mit bestimmten Kohlarten<sup>7</sup>, bei Ratten durch Verabreichung einseitiger calciumreicher und phosphorarmer Kost<sup>8</sup>. Bei diesen zuletzt genannten Versuchen scheint ebenfalls der Jodmangel mit zu den wichtigsten Bedingungen der Kropfentstehung zu gehören.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden im Zusammenhang mit dem Einfluß der Ernährung auf die Struktur und Funktion der Schilddrüse näher erörtert (siehe S. 172). Über die Wirkung der Jodzufuhr auf den experimentellen Kropf siehe S. 183.

<sup>1</sup> MCCARRISON, nach WEGELIN. — KLINGER. — RUSH, H. P., u. L. T. JONES: Amer. J. Physiol. **70**, 1 (1924).

<sup>2</sup> SASAKI, J.: Dtsch. Z. Chir. **119**, 227 (1912).

<sup>3</sup> KLINGER, R.: Arch. Hyg. **86**, 212 (1917).

<sup>4</sup> GRASSI, B., u. L. MUNARON: Atti Accad. naz. Lincei **12**, 477 (1903); **13**, 57, 687 (1904); **14**, 489 (1905).

<sup>5</sup> MCCARRISON, R.: Indian J. med. Res. **17**, 1061 (1930).

<sup>6</sup> MCCARRISON, R.: Indian J. med. Res. **18**, 577 (1930—31) ältere Lit.

<sup>7</sup> CHESNEY, A. M., u. Mitarb.: Bull. Hopkins Hosp. **43**, 261 (1928).

<sup>8</sup> KRAUS, W. E., u. C. F. MONROE: J. of biol. Chem. **89**, 581 (1930).

## IX. Schilddrüsenentfernung und Zufuhr des Schilddrüsenhormons bei Säugetieren.

### a) Allgemeine Folgen der Schilddrüsenentfernung.

Die älteren Versuche der Schilddrüsenentfernung bei Säugetieren<sup>1</sup> konnten die Frage, ob der völlige Mangel des Schilddrüsenorgans das Leben beendet, nicht eindeutig beantworten, da in jenen Versuchen mit der Schilddrüse meist auch das Parathyreoidegewebe entfernt wurde; dessen Fehlen führt aber, wie im nächsten Kapitel ausgeführt werden wird, akut, in wenigen Tagen, zum Tode der Tiere.

Auf alle die vielen älteren Arbeiten, die sich bemühten, zu entscheiden, warum die Schilddrüsenentfernung oft akut zum Tode führt, sonst aber durch Monate hindurch vertragen wird, braucht hier nicht eingegangen zu werden. Sie beschäftigen sich besonders mit der unfruchtbaren Theorie, die in der bei der Operation gesetzten Nervenverletzung die Ursache der akuten Erkrankung sah.

Seitdem man durch die Arbeiten von GLEY sowie von VASSALE und GENERALI u. a.<sup>2</sup> weiß, daß die Folgen der Parathyreoidentfernung die Symptome des Schilddrüsenausfalles überlagern, und seitdem man bei der Schilddrüsenentfernung auf die Zurücklassung genügender Mengen von Parathyreoidegewebe achtet, ist sicher erwiesen<sup>3</sup>, daß die Schilddrüsenentfernung bei den verschiedenen Säugetierarten nicht akut zum Tode führt.

Die Entfernung der Schilddrüse bedeutet noch nicht die Entfernung allen hormonbereitenden Gewebes. Wie früher erwähnt wurde, findet sich sehr häufig akzessorisches Schilddrüsenorgansgewebe. Es fehlt noch an Versuchen, in denen man sich darüber vergewissert, ob nicht bei den Tieren, die die Schilddrüsenentfernung überlebten, akzessorisches Gewebe für den Ausfall der Schilddrüse eingetreten sein kann — der strenge Beweis, daß der Mangel jeglichen Schilddrüsenorgansgewebes den Tod nicht herbeiführt, steht also noch aus. Es sprechen Erfahrungen der Pathologen dafür, daß die völlige Athyreose das Leben nach wenigen Monaten oder Jahren beendet (siehe S. 45), und auch gewisse Beobachtungen an athyreotischen neugeborenen Tieren (siehe S. 48) machen es wahrscheinlich, daß das Schilddrüsenhormon in frühester Jugend lebensnotwendig ist.

Die wichtigsten Störungen, die der Entfernung der Schilddrüse vor Abschluß der Wachstumsperiode folgen, betreffen den Weiterverlauf des Körperwachstums. Die Skeletausbildung ist gehemmt. Es stellen

<sup>1</sup> Siehe bei SCHIFF: Arch. f. exper. Path. 18, 25 (1884). — FUHR, F.: Ebenda 21, 387 (1886). — BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl., I, 95 (1916).

<sup>2</sup> Literatur siehe S. 222.

<sup>3</sup> So durch HOFMEISTER, F.: Beitr. klin. Chir. 11, 441 (1894). — V. EISELSBERG, A.: Arch. klin. Chir. 49, 207 (1895).

sich auch Störungen ein in der Ausbildung der Zähne, Haare, inneren Organe, besonders in der Ausbildung einiger Organe der inneren Sekretion. Die geistigen Funktionen bleiben unterentwickelt.

Bei jugendlichen Tieren wie auch bei erwachsenen Tieren ist die Stärke der Verbrennungen herabgesetzt, das Wärmeregulationsvermögen beeinträchtigt und der Wasserwechsel verlangsamt; die Regeneration der Gewebe, z. B. der Haare, der durchtrennten Nerven, der gebrochenen Knochen ist gehemmt.

Zwar läßt sich an den Embryonen thyreoidektomierter Kaninchen keine Störung der intrauterinen Entwicklung nachweisen<sup>1</sup>, aber die Neugeborenen sterben meist kurz nach der Geburt<sup>2</sup>.

#### b) Theorie der Erscheinungen des Schilddrüsenmangels.

Es stehen sich zwei Theorien gegenüber: Die eine sieht im Ausfall der Abgabe eines Hormons die Ursache der thyreopriven Erscheinungen, die andere nimmt an, daß die Schilddrüse eine entgiftende Funktion ausübt, daß die thyreopriven Erscheinungen also die Folge einer Auto-intoxikation sind.

Die Sekretionstheorie sprach GLEY als erster klar aus. Da man noch keine Möglichkeit hat, den Gehalt des Blutes und der Gewebe an Schilddrüsenhormon beim normalen Tier mit Sicherheit zu bestimmen, ist der direkte Nachweis des Absinkens nach der Schilddrüsenentfernung nicht zu erbringen.

Der Jodgehalt der Gewebe und des Blutes<sup>3</sup> sinkt nach der Schilddrüsenentfernung nicht regelmäßig ab, er kann vielmehr ansteigen, vielleicht als Folge des gestörten Salz-Wasserhaushaltes.

Die Schilddrüsenzufuhr erhöht die Resistenz von Mäusen und vermindert die Resistenz von Ratten gegen Acetonitril (siehe S. 158). Nach der Schilddrüsenentfernung tritt nicht die zu erwartende Änderung der Acetonitrilempfindlichkeit auf<sup>4</sup>. Auch die zu erwartende Morphinempfindlichkeit schilddrüsenloser Ratten (Schilddrüsenzufuhr wirkt resistenzvermindernd, siehe S. 158) tritt nicht sicher in Erscheinung<sup>5</sup>. Aber diese Ergebnisse besagen wohl nur, daß die Acetonitrilreaktion nicht empfindlich genug ist, um das Absinken des Schilddrüsenhormongehaltes nachzuweisen.

<sup>1</sup> SCHULZE, W., u. Mitarb.: Endokrinol. **2**, 2 (1928).

<sup>2</sup> UKITA, T.: Acta Scholae med. Kioto **3**, 287 (1929).

<sup>3</sup> HUDSON, W. A.: J. of exper. Med. **36**, 469 (1922). — STURM, A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **161**, 129 (1928).

<sup>4</sup> LUSKY, H. O.: Amer. J. Physiol. **30**, 63 (1912). — HUNT, R.: Amer. J. Physiol. **63**, 257 (1923). — J. of biol. Chem. **1**, 33 (1905).

<sup>5</sup> HUNT, R. — OLDS, W. H.: Amer. J. Physiol. **26**, 354 (1910). — HILDEBRANDT, F.: Arch. exper. Path. **92**, 70 (1922).

Für die Autointoxikationstheorie, die besonders zu der Zeit, in der die Symptome des Schilddrüsenmangels von den Symptomen des Nebenschilddrüsenmangels noch nicht scharf abtrennt werden konnten, häufig erörtert worden ist (HORSLEY), trat besonders BLUM<sup>1</sup> ein. Er nahm an, daß die Schilddrüse kein sezernierendes Organ sei, sondern im Körper entstehende Gifte binde und entgifte durch intraglanduläre Stoffwechselvorgänge, die u. a. zur Jodierung des giftigen Eiweißstoffes führen.

BLUM hat neuerdings die Entgiftungstheorie für die Schilddrüse fallen lassen. Aber er lehnt auch jetzt noch die Annahme der Sekretion eines jodhaltigen Hormons ab. Einige Beobachtungen geben der Entgiftungstheorie eine gewisse Stütze. Von verschiedenen Untersuchern wurde gezeigt<sup>2</sup>, daß das Blut schilddrüsenloser Tiere, das also arm an Schilddrüsenhormon sein muß, an Mäuse verfüttert, diesen oft eine vermehrte Resistenz gegen Acetonitril verleiht — daß dieses Blut sich demnach so verhält, als ob es einen schutzverleihenden Stoff in größerer Menge enthielte als Normalblut, das eine geringere oder keine Resistenzvermehrung herbeiführt<sup>2</sup>. Da die REID HUNTSche Reaktion von äußeren Faktoren — Ernährung, Temperatur — sehr abhängig ist, wird man die mit ihr erhaltenen Ergebnisse bei kleinen Ausschlägen (und um solche handelt es sich hier) vorsichtig deuten müssen. Sie sind nicht als eine Stütze der Intoxikationstheorie aufzufassen; immerhin scheint es möglich, daß sich nach der Schilddrüsenentfernung jener Eiweißstoff im Blut anreichert, der normalerweise in der Schilddrüse durch Jodierung in das Hormon umgewandelt wird; es wäre denkbar, daß die Zufuhr dieses nicht jodierten Eiweißstoffes mit dem Blute thyreoidektomierter Tiere dadurch die Acetonitrilreaktion beeinflußt, daß die Schilddrüse der mit dem Blut gefütterten Tiere aus ihm das wirksame Hormon bildet. Mit BLUM könnte man es also für sehr wohl möglich halten, daß die Schilddrüse einen Eiweißstoff aus dem Blut aufnimmt und ihn jodiert — aber es giebt keinen zureichenden Grund für die früher von BLUM geäußerte Annahme, daß dieser Eiweißkörper vor der Jodierung in den Zellen der Schilddrüse giftiger ist als nach der Jodierung.

### c) Antithyreoidin.

Da die Symptome des Myxödems das Gegenstück zu den Symptomen der Basedowschen Krankheit sind, lag es nahe zu versuchen, eine Kompensation der Basedowschen Krankheitserscheinungen durch Zufuhr von Serum schilddrüsenloser Tiere herbeizuführen<sup>3</sup>. 1895 führten

<sup>1</sup> BLUM, F.: Berl. klin. Wschr. 1898, 950. — Pflügers Arch. 77, 70 (1899). — Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1925.

<sup>2</sup> TRENDELENBURG, P.: Biochem. Z. 29, 396 (1910). — LUSSKY. — HUNT.

<sup>3</sup> Siehe bei MÖBIUS, P. J.: Die Basedowsche Krankheit, 2. Aufl. Wien 1906.

BALLET und ENRIQUEZ die Behandlung des Morbus Basedow mit Serum schilddrüsenloser Tiere ein, allgemein kam diese Therapie seit 1901 in Aufnahme, als MERCK auf die Empfehlung von MÖBIUS das „Antithyreoidin“ (= Serum schilddrüsenloser Hammel) auf den Markt brachte.

Man hat eine größere Reihe von Versuchen durchgeführt in der Absicht, zu entscheiden, ob die Gegensätzlichkeit der myxödematösen und der Basedowschen Symptome auf dem Auftreten eines dem Schilddrüsenhormon entgegenwirkenden Stoffes beruht. Die Versuchsergebnisse sind nicht eindeutig. SONNE<sup>1</sup> fand, daß die Zulage von Antithyreoidin die Gewichtsabnahme infolge der Verfütterung von Schilddrüse bei Meerschweinchen nicht vermindert und bei Mäusen keinen hemmenden Einfluß auf die, die Acetonitrilempfindlichkeit verringernde, Schilddrüsenfütterung hat.

An Kaulquappen konnte ROMEIS<sup>2</sup> mit Antithyreoidin keine Wirkung oder nur eine schwache Hemmung der Metamorphosebeschleunigung feststellen. Andere Untersucher vermißten einen Einfluß<sup>3</sup>.

GESSNER<sup>4</sup> fand eine ausgesprochene Hemmung durch Antithyreoidin, eine schwächere Hemmung durch Serum normaler Tiere. Es ist von verschiedenen Untersuchern<sup>5</sup> festgestellt worden, daß normales Blut oder Blutbestandteile, wie z. B. Hämoglobin oder gewaschene rote Blutkörperchen den Ablauf der experimentellen Metamorphose ebenfalls verzögern oder hemmen können. SAEGESSER<sup>6</sup> berichtet, daß das Serum von Menschen mit einer Unterfunktion der Schilddrüse die metamorphosebeschleunigende Wirkung des Thyroxins auf Kaulquappen stärker hemme als normales Serum und als Serum von Menschen, welche an Morbus Basedow leiden. Da das Blut des myxödematösen Menschen und des schilddrüsenlosen Tieres einen erhöhten Gehalt an Cholesterin hat, während der Cholesteringehalt des Blutes bei Hyperthyreosen eher erniedrigt ist (siehe S. 52 u. 134), ist die Feststellung SAEGESSERS nicht unwesentlich, daß Cholesterin oder Serum mit Cholesterinzusatz die Thyroxinwirkung auf Anurenlarven stark hemmt. ASIMOFF<sup>7</sup> erzielte eine hemmende Wirkung auf die Metamorphose des Axolotls, wenn er gleichzeitig mit dem Schilddrüsenstoff Serum einer thyreoidektomierten Ziege dem Wasser zusetzte, in welchem die Tiere gehalten wurden.

<sup>1</sup> SONNE, K.: Z. klin. Med. **80**, 229 (1914).

<sup>2</sup> ROMEIS, B.: Z. exper. Med. **5**, 99 (1917).

<sup>3</sup> KAHN, R. H.: Pflügers Arch. **205**, 404 (1924). — KROSCZYENSKI, ST., u. G. MODRAKOWSKI: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 939 (1925).

<sup>4</sup> GESSNER, O.: Arch. f. exper. Path. **113**, 237 (1926).

<sup>5</sup> ROMEIS, B.: Biochem. Z. **141**, 500 (1923). — BLUM, F.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**, 569 (1928—1930). — GESSNER, O.: Z. exper. Med. **82**, 357 (1932) Lit.

<sup>6</sup> SAEGESSER, M.: Klin. Wschr. **1933**, 672. — Siehe auch BLUM.

<sup>7</sup> ASIMOFF, G.: Pflügers Arch. **215**, 191 (1926).



Für die Beurteilung der Ergebnisse dieser Versuche sind die Feststellungen von LEWIT und Mitarbeitern<sup>1</sup> von Bedeutung: Der Ablauf der durch Schilddrüsenstoffe verursachten Metamorphose des Axolotls konnte in etwa einem Drittel der Versuche gehemmt werden, sowohl durch das defibrierte, getrocknete Blut schilddrüsenloser Hammel, als auch durch normales Ochsenblut, wenn Schilddrüsenstoff und Blut zusammen dem Wasser des Behälters zugesetzt wurden, in welchem die Tiere lebten. Wurde nur der Schilddrüsenstoff zugesetzt und das Blut verfüttert oder das Blut zugesetzt und der Schilddrüsenstoff verfüttert, so war ein sicherer Einfluß auf den Metamorphoseverlauf nicht zu beobachten. Wurden Schilddrüsenstoff und Blut durch direkte Einführung in den Mund der Axolotl abwechselnd in zeitlichen Zwischenräumen so verabreicht, daß Schilddrüsenstoff und Blut innerhalb des Verdauungskanales möglichst nicht zusammentrafen, so war eine Metamorphosehemmung nicht festzustellen; wurde jedoch Schilddrüsenstoff und Blut gleichzeitig peroral verfüttert, so wurde die Metamorphose stark gehemmt.

Abgesehen davon, daß das normale Blut ebenso wirkte wie jenes von schilddrüsenlosen Tieren, machen es diese Versuche wahrscheinlich, daß ein Vorgang außerhalb des Organismus bzw. innerhalb des Verdauungskanales der Versuchstiere für die schwächere Wirksamkeit der Schilddrüsenstoffe verantwortlich zu machen ist<sup>2</sup>.

Ganz ähnliche Befunde wurden bei Versuchen an Vögeln erhoben. SAINTON und SIMONNET<sup>3</sup> verfütterten Extrakte menschlicher Schilddrüsen an Hühner und konnten die Bleichung der Federn und den Federausfall (siehe S. 102) verhindern, wenn sie gleichzeitig mit dem Schilddrüsenextrakt Blut von einem thyreoidektomierten Pferde verfütterten. GIACOMINI<sup>4</sup> konnte die Abschwächung der Mauser und der Depigmentierung auch durch Verfütterung von normalem frischem oder getrocknetem Blute erzielen.

Mit derartigen Fütterungsversuchen<sup>5</sup> dürfte es demnach nicht gelingen, eine spezifische, physiologisch wichtige, der Wirkung des Schilddrüsenhormones entgegengerichtete Wirksamkeit des Blutes schilddrüsenloser Tiere nachzuweisen. Quantitative Bestimmungen mit Hilfe dieser Methoden sind zudem mit großen Fehlermöglichkeiten behaftet.

OBERDISSE und THADDEA<sup>6</sup> untersuchten die Wirkung von Anti-

<sup>1</sup> LEWIT, S. G., u. Mitarb.: Z. exper. Med. 71, 506 (1930).

<sup>2</sup> Siehe auch ROMEIS. — HYKEŠOVÁ, D. E., u. J. KRÍŽENECKÝ: Endokrinol. 12, 336 (1933). — SAEGESSER.

<sup>3</sup> SAINTON, P., u. H. SIMONNET: Ann. de Dermat. Serie 7, 1, 1930, 1257.

<sup>4</sup> GIACOMINI nach Ber. Physiol. 60, 110 (1931).

<sup>5</sup> Siehe auch HERZFELD, E., u. Mitarb.: Klin. Wschr. 1931, 1908.

<sup>6</sup> OBERDISSE, K., u. S. THADDEA: Arch. f. exper. Path. 165, 538 (1932).

thyreoidin und von Serum normaler Hammel und Pferde auf den Gastoßwechsel der Ratte. Sie fanden bei der Untersuchung eines Antithyreoidinpräparates bei normalen Ratten eine Verminderung der Kohlensäureabgabe, wenn sie mehrere Tage lang größere Mengen von Antithyreoidin (bis zu 0,5 g täglich) verfütterten. Die stoffwechselsteigernde Wirkung der angewandten Dosen von Thyroxin, das täglich subcutan injiziert wurde, ließ sich auch durch Antithyreoidin nicht unterdrücken; wurde jedoch auf der Höhe der Thyroxinwirkung, bei fortgesetzter Thyroxinzufuhr, Antithyreoidin verfüttert, so trat für die Dauer der Fütterungsperiode eine Abnahme der Kohlensäureausscheidung ein, und der Gewichtsabfall wurde aufgehalten. Serumtrockenpulver von normalen Hammeln war kaum wirksam, Pferdeserum war unwirksam. Von verschiedenen untersuchten Antithyreoidinpräparaten hatte jedoch nur eines eine sichere Wirkung.

Die Versuche, aus Antithyreoidin<sup>1</sup> oder aus Blut<sup>2</sup> Stoffe zu isolieren, welche der Stoffwechselsteigerung des Schilddrüsenhormones entgegenwirken, haben noch nicht zu einem sicheren Ergebnis geführt. Nach HOFFMANN und ANSELMINO und nach SAEGESSER gelingt es, durch Extraktion mit Lipoidlösungsmitteln aus Blut (und aus verschiedenen Geweben) wirksame Extrakte herzustellen.

Nach den bis jetzt vorliegenden Versuchsergebnissen ist es nicht möglich, mit Sicherheit anzunehmen, daß das Blut schilddrüsenloser Tiere, im Gegensatz zu normalen oder hyperthyreotischen Tieren, einen spezifischen dem Schilddrüsenhormon entgegenwirkenden Stoff enthält, dem eine physiologische Bedeutung zugeschrieben werden könnte. Die therapeutische Verwendung des Serums schilddrüsenloser Tiere bei Hyperthyreosen ist nicht zureichend durch experimentelle Befunde begründet.

## X. Das Vergiftungsbild bei Schilddrüsenzufuhr.

Das allgemeine Vergiftungsbild nach wiederholter Schilddrüsenfütterung ist bei allen Säugetieren das gleiche<sup>3</sup>. Trotz gesteigerter

<sup>1</sup> GÜRBER, A., u. O. GESSNER: Arch. f. exper. Path. **129**, 370 (1928).

<sup>2</sup> BLUM, F.: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 1874. — ANSELMINO, K. J., u. F. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1933**, 99. — SAEGESSER.

<sup>3</sup> *Hunde, Katzen*: LANZ, O.: Dtsch. med. Wschr. **1895**, 597. — GEORGIEWSKY, K.: Z. klin. Med. **28**, 153 (1897). — HELLIN, D.: Arch. f. exper. Path. **40**, 121 (1898). — SCHOENDORFF, B.: Pflügers Arch. **67**, 395 (1897). — KENDALL, E. C.: Endocrinology **3**, 106 (1919). — CARLSON, A. J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **30**, 129 (1912). — ALBERTONI, P.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **65**, 63 (1916). — MARK, R. E.: Pflügers Arch. **209**, 437, 693 (1925). — ABBOT, J., u. F. W. VAN BUSKIRK: Amer. J. Med. Sci. **182**, 610 (1931). — HESSE, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **170**, 13 (1933). — *Affen*: CARLSON u. Mitarb. — *Kaninchen*: FRENCH, H. E.: Amer. J. Physiol. **30**, 56 (1912). — CARLSON u. Mitarb. — STOLAND, O. O.: Amer. J.

Nahrungsaufnahme magern die Tiere mehr und mehr ab. Die Abnahme des Körpergewichtes kann über 30—50% des Normalgewichtes betragen. Das Fell wird rauh. Die Herzschlagzahl wird bei Fleischfressern vermehrt. Meist treten Erbrechen (beim Hunde) und Durchfälle auf. Die Harnmengen sind in der ersten Zeit gesteigert. Selten wurde das Auftreten von Krämpfen, Tetanie und Tremor beobachtet<sup>1</sup>. Zuweilen wird anfangs eine Steigerung der Lebhaftigkeit beobachtet, später werden die Tiere schwächer und bewegen sich weniger. Nach aufsteigender Lähmung tritt der Tod ein. Junge Tiere sind viel empfindlicher als alte<sup>2</sup>.

Die Allgemeingiftigkeit ist von der Ernährungsart abhängig (siehe auch S. 121)<sup>3</sup>. Fleischkost steigert die Empfindlichkeit. Basische Kost wirkt umgekehrt wie saure Kost resistenzerhöhend. Meerschweinchen sind bei Grünfütterung widerstandsfähiger als bei Hafer-Milchkost.

Eine Gewöhnung tritt bei langanhaltender Zufuhr nicht ein<sup>4</sup>. Die Giftwirkungen des Thyroxins gleichen denen der Schilddrüse<sup>5</sup>.

Über die Giftigkeit der Schilddrüsenzufuhr mögen folgende Angaben ein Bild geben:

*Hunde und Katzen* sind außerordentlich widerstandsfähig. HELLIN verfütterte bei Hunden fast täglich 170—360 g frische Schilddrüse. Der

---

Physiol. 30, 37 (1912). — LANZ. — DRAIZE, J. H.: J. Pharmacol. exp. Therap. 39, 259 (1930). — Ders. u. A. L. TATUM: Ebenda 42, 262 (1931). — Dieselb.: Arch. internat. Pharmacodynamic 43, 237 (1932). — ILJIN, N. A.: Arch. Entw.mechan. 125, 306 (1931). — *Meerschweinchen*: FREUD, P., u. E. NOBEL: Klin. Wschr. 1924, 1844. — FRENCH. — CARLSON u. Mitarb. — STOLAND. — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. 68, 1 (1929). — ROTTER, G., u. M. MECZ: Arch. f. exper. Path. 166, 649 (1932). — *Ratten*: HERRING, P. T.: Quart. J. exper. Physiol. 11, 231 (1917); 12, 115 (1920). — HOSKINS, R. E.: J. of exper. Zool. 21, 295 (1916). — CARLSON u. Mitarb. — STOLAND. — GUDERNATSCH, J. F.: Amer. J. Physiol. 36, 370 (1915). — KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. 11, 255 (1917). — ABELIN, I.: Biochem. Z. 138, 169 (1923). — MATSUMOTO, S.: Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol. 2, 119 (1928). — *Maus*: LANZ. — ROMEIS, B.: Biochem. Z. 135, 85 (1923). — BERKELEY, nach CARLSON u. Mitarb. — SCHULZE, H.: Beitr. path. Anat. 90, 142 (1932).

<sup>1</sup> Z. B. ROMEIS. — GEORGIEWSKY. — HELLIN. — CAMERON, A. T.: Quart. J. exper. Physiol. 1923, Suppl. 78.

<sup>2</sup> MARK. — ABDERHALDEN u. WERTHEIMER. — Siehe dagegen HERRING, P. T.: Quart. J. exper. Physiol. 12, 115 (1920).

<sup>3</sup> ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. 203, 439 (1924); 205, 547 (1924); 207, 223 (1925); 213, 328 (1926). — GLASER, M.: Z. Anat. 80, 704 (1926). — MARK, R. E.: Arch. f. exper. Path. 130, 257 (1928); 139, 68 (1929). — KORNFIELD, W., u. H. NOBEL: Klin. Wschr. 1928, 2377. — ROTTER u. MECZ.

<sup>4</sup> CLARKE, J. A.: J. Labor. a. clin. Med. 11, 846 (1926). — Siehe auch ROMEIS, B.: Biochem. Z. 135, 85 (1923).

<sup>5</sup> KUNDE, M. M.: Amer. J. Physiol. 82, 195 (1927).

Tod trat erst nach mehreren Tagen bis Wochen ein. In SCHÖNDORFFS Versuch vertrug ein Hund von 25 Kilo Gewicht die tägliche Zufuhr von 1,5—10 g trockener Schilddrüse 5 Monate lang. Nach CARLSON und Mitarbeitern ist die tägliche Darreichung von 4—6 g trockener Schilddrüse wirkungslos, die tägliche Darreichung von 100 g wurde von einem 5 kg schweren Hunde 17 Tage lang ertragen. In den Versuchen von HESSE und Mitarbeitern starben die Hunde innerhalb von 15—41 Tagen, wenn täglich 3 g trockene Schilddrüse pro Kilogramm Körpergewicht verfüttert wurde. Katzen zeigen nach 5—6 g pro Kilo und Tag nur Gewichtsverluste. Nach LANZ wirkt monatelange Verfütterung von täglich 30 g frischer Schilddrüse nicht tödlich.

Nach KUNDE ist die tägliche intravenöse Einspritzung von 2,5 mg Thyroxin bei Hunden von sehr starker Giftwirkung. Ziegen sterben nach täglicher intravenöser Einspritzung von 14 mg nach 10—30 Tagen<sup>1</sup>.

Die herbivoren Nagetiere sind viel empfindlicher. *Kaninchen* zeigten in den Versuchen von CARLSON und Mitarbeitern schon nach täglich 0,25 g trockener Schilddrüse starke Gewichtsverluste; der Tod trat durchschnittlich nach 20 Tagen ein. STOLAND fand eine etwas geringere Toxizität: Die Kaninchen erhielten 17 Tage lang täglich 0,33 g trockene Schilddrüse (0,44% Jod), dann 30 Tage 0,5 g, danach 1 g täglich. Sie starben hierbei durchschnittlich nach 76 Tagen. Täglich 20 g Schilddrüse töteten nach FRENCH durchschnittlich in 10 Tagen.

*Meerschweinchen* starben bei täglicher Zufuhr von 0,33 g trockener Schilddrüse (0,44% Jod) durchschnittlich in 10,9 Tagen (siehe auch CARLSON und Mitarbeiter). Nach FREUD und NOBEL tritt bei täglicher Zufuhr der Tod ein, wenn insgesamt etwa 2 g trockene Schilddrüse gegeben sind. FRENCH gab täglich 10 g frische Schilddrüse; der Tod trat am 7. Tag ein.

*Ratten* vertragen die tägliche Zufuhr von 0,1—0,2 g frische Schilddrüse und 0,01—0,2 g trockene Schilddrüse ohne stärkere Vergiftungserscheinungen (HERRING, HOSKINS). In STOLANDS Versuchen waren Ratten wesentlich resistenter als Meerschweinchen; sie starben bei täglicher Zufuhr von 0,33 g trockener Schilddrüse (mit 0,44% Jod) durchschnittlich erst nach 19,5 Tagen (siehe auch CARLSON und Mitarbeiter).

In den Versuchen von CAMERON und CARMICHAEL<sup>2</sup> bewirkte die tägliche Verfütterung von 0,005 g trockener Schilddrüse auf 100 g Körpergewicht noch eine leichte Verminderung der Gewichtszunahme wachsender Ratten. Nach 20  $\gamma$  Thyroxin täglich per os (pro 100 g) war

<sup>1</sup> KENDALL, E. C.: *Endocrinology* 3, 159 (1919).

<sup>2</sup> CAMERON, A. T., u. J. CARMICHAEL: *J. of biol. Chem.* 45, 69 (1920/21); 46, 35 (1921).

die Hemmung der Gewichtszunahme eine recht erhebliche; junge Ratten<sup>1</sup> vertrugen dagegen 250  $\gamma$  täglich ohne Gewichtsabnahme.

Nach Beendigung einer Schilddrüsenzufuhr steigt das Gewicht der Ratten rasch an und überschreitet das Gewicht der Kontrolltiere<sup>2</sup>.

*Mäuse* zeigten nach täglicher subcutaner Zufuhr von 5—40  $\gamma$  Thyroxin sehr starke Vergiftungserscheinungen<sup>3</sup>. Der Tod tritt nach 200—300  $\gamma$  ein. Dagegen sind bei einmaliger Injektion selbst 800  $\gamma$  nicht tödlich. Nach oraler Zufuhr von Schilddrüsenpulver<sup>4</sup> tritt der Tod ein, wenn insgesamt 1,6—10,5 g frische Drüse verfüttert sind. Nach HESSE und Mitarbeitern ist die Empfindlichkeit der Mäuse sehr verschieden. Bei täglicher Verfütterung von 50 mg trockener Schilddrüse starben 20 g schwere Tiere meist zwischen 8—15 Tagen; einige starben jedoch schon am 3. Tage, andere erst am 20. Tage.

Bei der Sektion<sup>5</sup> findet man Hyperämie in vielen Geweben, so in den Lungen und besonders in der Schleimhaut des Magen-Darmkanals. Die Tiere sind sehr fettarm. Häufig sind Leberparenchym-, Nierenparenchym- und Myokarddegeneration zu finden.

Beim *Menschen* sind bei länger anhaltender Zufuhr von Schilddrüse oder nach größeren Thyroxingaben außer einer starken Abmagerung zu beobachten: Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit trotz Ermüdungsgefühles, Zittern, starke Pulsbeschleunigung mit Herzklopfen, Zeichen der Herzinsuffizienz, Atembeschwerden, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen.

## XI. Resorption und Schicksal des Schilddrüsenhormons.

### Kumulative Wirkung, Angriffspunkt. Gewöhnung.

Das Jodthyreoglobulin der Schilddrüse wird vom Magendarmkanal aus in wirksamer Form resorbiert. Die alte Annahme, daß es das Schicksal künstlich jodierter Eiweißkörper<sup>6</sup> erleide und im Organismus rasch zu vollständig unwirksamen Bruchstücken abgebaut werde, besteht nicht zu Recht. Nach Fütterung von Hunden mit frischer Schilddrüse des Rindes konnte im Blutserum aus der Pfortader und aus dem Gesamtkreislauf mit Hilfe der Präcipitinreaktion (siehe S. 17) Thyreoglobulin des Rindes nachgewiesen werden<sup>7</sup>. Das Jodthyreoglobulin kann also

<sup>1</sup> ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. **68**, 1 (1929).

<sup>2</sup> CAMERON, A. T.: Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Suppl. 78.

<sup>3</sup> ROMEIS, B.: Biochem. Z. **135**, 85 (1923). — SCHULZE.

<sup>4</sup> HOFFMANN, J. A.: Diss. Hannover 1914. — HESSE u. Mitarb.

<sup>5</sup> DONATH, J.: Virchows Arch. **144**, 253 (1896). — BENSEN, W.: Virchows Arch. **170**, 229 (1902). — CARLSON u. Mitarb. — HELLIN. — KUNDE. — HASHIMOTO, H.: Endocrinology **6**, 579 (1921). — HESSE u. Mitarb.

<sup>6</sup> BLUM, F.: Z. physiol. Chem. **26**, 160 (1898). — Münch. med. Wschr. **1898**, 335. — Verh. Kongr. inn. Med. **17**, 463 (1899). — Ders. u. R. GRÜTZNER: Z. physiol. Chem. **110**, 277 (1920).

<sup>7</sup> HEKTOEN, L., u. Mitarb.: J. amer. med. Assoc. **84**, 114 (1925).

unverändert vom Verdauungskanal resorbiert werden. Vergleichende Versuche über die Resorbierbarkeit von Thyreoglobulin und von Verdauungsprodukten, welche daraus durch peptische und tryptische Verdauung *in vitro* gewonnen worden waren<sup>1</sup>, haben ergeben, daß eine bestimmte Menge Jod, wenn sie in Form von Thyreoglobulin in eine abgebundene Darmschlinge, oder in den isolierten Darmabschnitt eines Hundes mit Thiry-Vella-Fistel gebracht wird, im Verlaufe von 3 Stunden vollständiger resorbiert wird, als die gleich große Menge Jod in Form der säureunlöslichen oder der säurelöslichen Verdauungsprodukte. Daß der Schilddrüsenweißkörper unverändert resorbiert werden kann, wenn er unmittelbar in das Darmlumen gebracht wird, geht auch daraus hervor, daß bei Meerschweinchen, welche durch Injektion mit Thyreoglobulin sensibilisiert worden sind, anaphylaktische Erscheinungen auftreten, wenn 14 Tage später Thyreoglobulin in den Darm eingespritzt wird. Genauere Angaben darüber, welche Faktoren die Größe des aus dem Darm resorbierten, wirksamen Anteiles einer zugeführten Menge bestimmen, liegen nicht vor. Nach PEILLON<sup>2</sup> wird ein Teil des Hormons im Darm zersetzt; bei Myxödematösen war eine bestimmte Menge von Schilddrüsenauszug bei enteraler Zufuhr weniger stark wirksam auf die Stickstoffausscheidung als bei parenteraler Zufuhr. Da Thyreoglobulin durch Verdauungsfermente leicht angegriffen wird<sup>3</sup>, wird vermutlich nur ein kleiner Teil unverändert zur Resorption gelangen. Im Blute konnte es auf chemischem Wege nicht nachgewiesen werden, auch wenn große Mengen beim Hunde verfüttert wurden. Daß ein Teil der beim enzymatischen Abbau entstehenden wirksamen Bestandteile des Jodthyreoglobulins relativ vollkommen resorbiert werden kann, läßt sich aus Versuchen mit einer Schilddrüsensubstanz schließen, die HARRINGTON und SALTER aus Jodthyreoglobulin durch Einwirkung von Verdauungsfermenten herstellten. Dieses Thyroxinpolypeptid schützte Mäuse nach peroraler oder parenteraler Zufuhr in gleicher Weise gegen Acetonitril und erhöhte den Stoffwechsel Myxödematöser, wenn es *per os* gegeben wurde ebenso stark, wie wenn es intravenös injiziert wurde<sup>4</sup>.

*Perorale Zufuhr* von Thyroxin wirkt schwächer als Schilddrüse oder Jodthyreoglobulin mit gleichem Jodgehalt<sup>5</sup> (Abb. 7). Selbst 6 mg

<sup>1</sup> BARNES, B. O., u. J. G. BUENO: Amer. J. Physiol. **103**, 570 (1933).

<sup>2</sup> PEILLON, G.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **29**, 245 (1916/17).

<sup>3</sup> HARRINGTON, C. R., u. W. T. SALTER: Biochemic. J. **24**, 456 (1930). — BARNES, B. O., A. J. CARLSON u. A. M. RISKIN: Amer. J. Physiol. **98**, 86 (1931). — BARNES, B. O.: Ebenda **101**, 583 (1932).

<sup>4</sup> HARRINGTON, C. R.: The Thyroid gland usw. London 1933 S. 165 ff. — SALTER, W. T., u. Mitarb.: J. clin. Invest. **12**, 327 (1933).

<sup>5</sup> KENDALL, E. C.: J. of biol. Chem. **39**, 125 (1919). — HUNT, R.: Amer. J. Physiol. **63**, 257 (1923). — CAMERON, A. T.: Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Suppl. 78. — Derselbe u. J. CARMICHAEL: Proc. roy. Soc. Canad. **23**, V, 169 (1929). — GADDUM, J. H.: J. of Physiol. **68**, 383 (1930). — KROGH,

Thyroxin täglich = etwa 3,5 mg Jod sind von unsicherer Wirkung auf den Stoffwechsel des Menschen, während z. B. MAGNUS-LEVY in seinen Versuchen mit Schilddrüsenanreicherung die tägliche Zufuhr von nur etwa 1 mg Jod als Schilddrüsenpulver stark wirksam fand.

Thyroxinmengen, die per os gegeben wenig oder gar nicht wirksam waren, zeigten bei intravenöser oder subcutaner Einspritzung eine starke Wirkung auf Stoffwechsel<sup>1</sup>, Pulsfrequenz<sup>2</sup> der Säugetiere (siehe Abb. 10) und auf die Mauserung der Vögel<sup>3</sup>.

Die Gründe der Abhängigkeit der Thyroxinwirkung von der Wahl des Zufuhrweges sind nicht genau bekannt.

Nach der Einführung von Schilddrüse oder von Jodthyreoglobulin, Jodothyrin und Thyroxin dauert es bei Tieren und Menschen geraume Zeit, bis die typischen Wirkungen auf Stoffwechsel, Pulsfrequenz usw. auftreten. Wenn die Schilddrüsenstoffe fortlaufend dargereicht werden, so wächst die Wirkung von Tag zu Tag — zunächst rasch, dann immer langsamer ansteigend, bis zu einem maximalen Wirkungsgrad, der nahezu konstant beibehalten wird.

Diese Tatsachen ließen sich durch

M., u. A. L. LINDBERG: Acta path. scand. (Københ.) 9, 21 (1932).

<sup>1</sup> PLUMMER, H. S., u. W. M. BOOTHBY: Amer. J. Physiol. 55, 295 (1921). — CAMERON, A. F., u. J. CARMICHAEL: J. of biol. Chem. 45, 1 (1920); 46, 35 (1921). — SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Klin. Wschr. 1927, 1935. — KNIPPING, H. W.: Erg. inn. Med. 31, 1 (1927). — KUNDE, M. M.: Amer. J. Physiol. 82, 195 (1927). — SCHNIEDER, E. A.: Dtsch. med. Wschr. 1928, 1561. — ABELIN, I.: Münch. med. Wschr. 1928, 685. — BURMEISTER, E. A.: Ebenda 75, 1073 (1928). — HOLBØLL, S. A.: Hosp.tid. (dän.) 72, 1195 (1929). — AUERBACH, L., u. B. KLEIN: Klin. Wschr. 1929, 2332. — ABELIN, J.: Biochem. Z. 228, 233 (1930). — GADDUM. — KLEIN, B.: Z. klin. Med. 119, 477 (1932).

<sup>2</sup> SWINGLE, W. W., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 70, 208 (1924).

<sup>3</sup> LAPINER, M., u. E. RADSIWON, zit. nach G. ASIMOFF u. E. ESTRIN: Z. exper. Med. 76, 399 (1931).

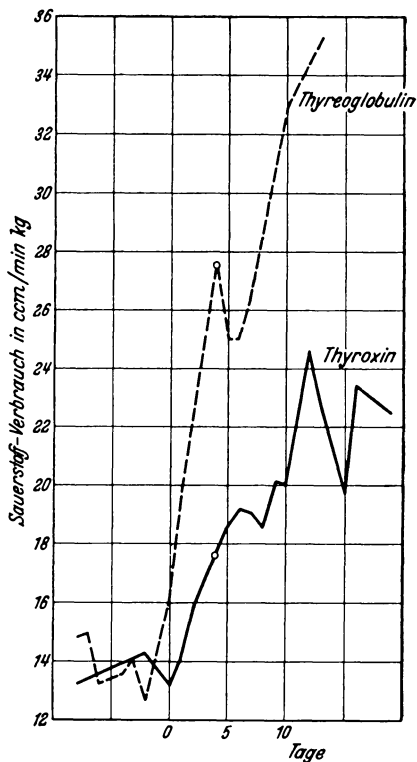


Abb. 7. Ratten. Vergleich der Wirkung des Thyreoglobulins und des Thyroxins auf den Sauerstoffverbrauch bei täglicher peroraler Zufuhr. Gestrichelte Kurve: 2,6 mg Jod/kg als Jodthyreoglobulin; ausgezogene Kurve 2,6 mg Jod/kg als dl-Thyroxin. (Der Sauerstoffverbrauch nach 4tägiger Zufuhr ist durch eine Marke 0 bezeichnet. (Nach Gaddum.)

sehr zahlreiche Beispiele aus der Literatur belegen. Hier seien nur einige derselben angeführt.

Nach BELEHRADEK und HUXLEY<sup>1</sup> tritt bei einmaliger Zufuhr von Schilddrüse bei Larven von *Amblystoma tigrinum* nicht sofort, sondern erst nach einer Latenzzeit von 8—14 Tagen eine Stoffwechselsteigerung auf. (Bei schon metamorphosierten *Amblystomen* erfolgt die Oxydationsanregung dagegen schneller.)

Schon MAGNUS-LEVY<sup>2</sup> erkannte in seinen ausgezeichneten Stoffwechselfersuchen am Menschen, daß bei täglicher Zufuhr gleich großer

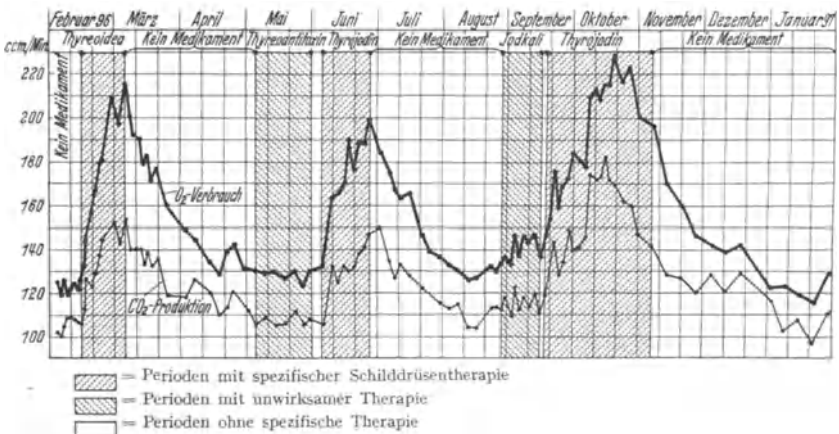


Abb. 8. Sporadischer Cretinismus. 47jähriger Mann. Wirkung der Zufuhr von Schilddrüse, von Thyrojoдин (= Jodothyrim) und von Jodkali auf den respiratorischen Gaswechsel.  
 1. Periode: Thyreoidea. 19 Tage. 3 Tabletten Schilddrüse täglich. Gesamtverbrauch 57 Tabletten = ca. 17 mg Jod. 2. Periode: Thyreoantitoxin. 24 Tage. 3. Periode: Thyrojoдин. 20 Tage. 2—5 Tabletten täglich. Gesamtverbrauch 57 Tabletten = 17 mg Jod. 4. Periode: Jodkali. 20 Tage. 3 g KJ täglich. Gesamtverbrauch 60 g Jodkali = ca. 45 g Jod. 5. Periode: Thyrojoдин (und Schilddrüse). 3—5—10—3 Tabletten täglich. Gesamtverbrauch 273 Tabletten = ca. 82 mg Jod. (Nach Magnus-Levy.)

Schilddrüsenmengen  $O_2$ -Verbrauch und  $CO_2$ -Abgabe im Laufe der Tage fortschreitend zunehmen, und daß die Pulszahlen immer größer werden; ebenso erkannte er bereits den allmählichen Rückgang dieser Veränderungen nach Beendigung der Schilddrüsenzufuhr (siehe Abb. 8).

HELLIN<sup>3</sup> stellte am Hunde fest, daß nach der täglichen Verfütterung großer Schilddrüsenmengen die Pulsbeschleunigung erst am zweiten Tage beginnt und dann bis etwa zum sechsten zunimmt, um nach Abbrechen der Zufuhr langsam abzusinken (Abb. 9).

Wird eine wirksame Schilddrüsenmenge einmal per os gegeben, so ist in den ersten 7—12 Stunden ein Einfluß auf den Stoffwechsel nicht

<sup>1</sup> BELEHRADEK, J., u. F. S. HUXLEY: J. of Physiol. **64**, 267 (1927).

<sup>2</sup> MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. **33**, 268 (1897); **52**, 201 (1904).

<sup>3</sup> HELLIN, D.: Arch. f. exper. Path. **40**, 121 (1898).



zu erkennen; erst nach Ablauf dieser Zeitspanne beginnt die Stoffwechselsteigerung, die im Laufe einiger Tage allmählich abklingt<sup>1</sup>.

Ohne Latenzzeit scheint die Wirkung auf die Zahl der roten Blutkörperchen des strömenden Blutes einzutreten: Nach ZONDEK und UNVERRICHT<sup>2</sup> ist die Zunahme der Erythrocytenzahl schon  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der oralen Einnahme von Schilddrüsenpulver nachweisbar. Das Maximum der Wirkung wird aber auch hier offenbar erst nach längerer Zeit erreicht.

Diese Eigenarten der Zeitwirkungskurve sind nicht die Folge einer schlechten *Resorbierbarkeit* peroral gegebener

Schilddrüsensubstanz, denn die gleichen Tatsachen der langanhaltenden Wirkung, ihres langsamen Ansteigens und Wiederabfallens kehren wieder bei den Stoffwechseluntersuchungen an Säugetieren und am Menschen nach einmaliger *intravenöser* Thyroxinzufuhr<sup>3</sup>. Das Maximum der Stoffwechselsteigerung wird erst am 2.—10. Tage nach der Injektion erreicht, das Ende fällt auf den 3.—14. Tag. Auch die Wirkung auf die Pulsfrequenz hält nach einmaliger intravenöser Thyroxineinspritzung tagelang an (Abb. 10), und ebenso bleiben die toxischen Nebenwirkungen tagelang bestehen<sup>4</sup>.

Besonders ausgesprochen ist die lange Dauer der Wirkung beim Menschen mit Myxödem. Nach einmaliger intravenöser Injektion von 10 mg Thyroxin ist der ursprüngliche Zustand des Stoffwechsels erst nach ungefähr 50 Tagen wieder erreicht (vergl. Abb. 22 S. 119).

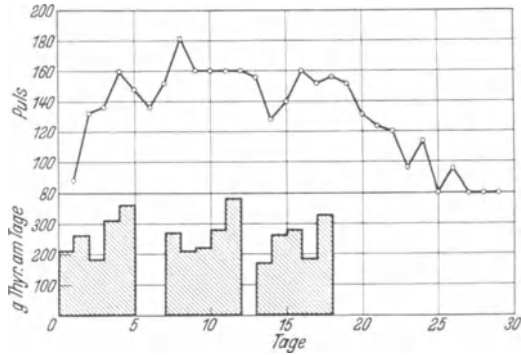


Abb. 9. Hund 4,5 kg. Wirkung der fortgesetzten Zufuhr von frischer Schilddrüse per os auf die Pulsfrequenz. (Nach Hellin.)

<sup>1</sup> KUNDE, M. M.: Amer. J. Physiol. **82**, 195 (1927).

<sup>2</sup> ZONDEK, H.: Dtsch. med. Wschr. **1922**, 1033. — Ders. u. G. KOEHLER: Klin. Wschr. **1926**, 876. — UNVERRICHT, W.: Ebenda **1923**, 166.

<sup>3</sup> BOOTHBY, W. M., u. J. SANDIFORD: J. of biol. Chem. **59**, 41 (1925). — Ders. u. Mitarb.: Erg. Physiol. **24**, 728 (1925). — Ders. u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **55**, 295 (1921). — Ders. u. Mitarb.: J. of Pharmacol. **22**, 99 (1924). — SCHNIEDER, E. A.: Dtsch. med. Wschr. **1928**, 1561. — KENDALL, E. C.: Thyroxine, New York 1929. — WILHELMY, CH. W., u. W. M. BOOTHBY: Amer. J. Physiol. **92**, 568 (1930). — MØLLER, E., u. Mitarb.: Acta med. scand. (Støckh.) **74**, 85 (1930). — CANZANELLI, A., u. D. RAPPORT: Amer. J. Physiol. **103**, 279 (1933) u. a.

<sup>4</sup> SWINGLE, W. W., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **70**, 208 (1924).

Zur Erklärung der besonderen Wirkungsart bleiben eine Reihe von Möglichkeiten: Eine Speicherung der Schilddrüsenstoffe in den für das Hormon empfindlichen Organen, ein langsamer Abbau oder eine langsame Ausscheidung oder langanhaltende Änderung der Funktion der Organe nach Anstoß durch das Hormon.

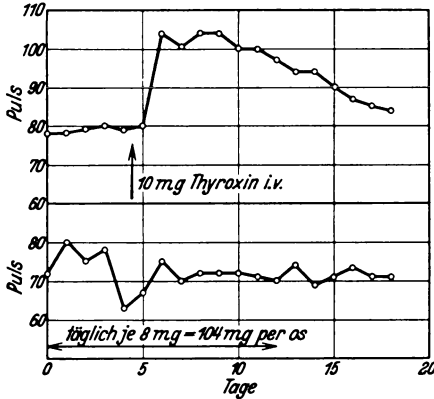


Abb. 10. Wirkung des Thyroxins auf die Pulsfrequenz des Menschen (Mann 19jährig; Körpergewicht 71 kg). Oben: Einmalige intravenöse Injektion; unten: fortgesetzte tägliche Zufuhr per os. (Nach Swingle u. Mitarb.)

Bei einmaliger Zufuhr werden Gaben von Schilddrüse oder Thyroxin von Vögeln<sup>1</sup> und Säugetieren<sup>2</sup> vertragen, die auf mehrere tägliche Einzelgaben verteilt den Tod herbeiführen.

HELLIN war wohl der erste, der die Bedeutung der Tatsache, daß einmalige selbst große Schilddrüsen Gaben keine oder eine relativ geringe Wirkung haben, für die Therapie erkannte. Er riet „kleine aber

häufige Dosen, statt großer einmaliger“ zu verwenden.

Sehr klar ergeben sich die kumulativen Eigenschaften der Schilddrüsenzufuhr aus den Versuchen von MØRCH<sup>3</sup> an der Maus. Bei täglicher Zufuhr einer bestimmten Schilddrüsenmenge steigt die CO<sub>2</sub>-Abgabe von Tag zu Tag höher an, bis — nach kleinen Gaben innerhalb von 14—20 Tagen, nach größeren Gaben innerhalb von 10—12 Tagen — eine Intensität der Stoffwechselwirkung erreicht ist, die trotz weitergehender Zufuhr unverändert bleibt (vgl. Abb. 11). Die endgültige Erhöhung des Grundumsatzes ist der Größe der täglich zugeführten Schilddrüsenhormongabe proportional (vgl. Abb. 12).

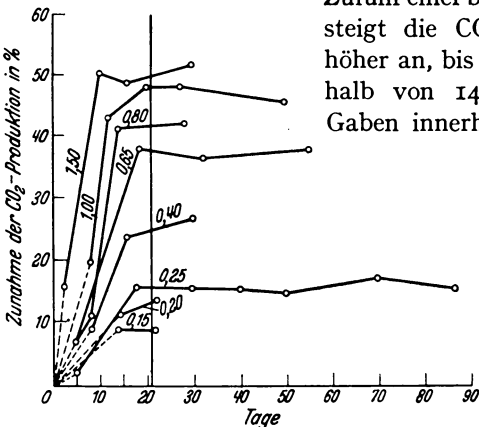


Abb. 11. Maus. Wirkung der fortgesetzten Zufuhr von getrockneter Schilddrüse auf den Gasstoffwechsel. (Die Zahlen an den einzelnen Kurven bezeichnen die täglich verfütterte Schilddrüsenmenge in Milligramm.) (Nach Mørch.)

Das Absinken der Stoffwechselsteigerung nach dem

<sup>1</sup> ZAWADOWSKY, B. M.: Z. wiss. Biol. 107, 329 (1926).

<sup>2</sup> CLARKE, J. A.: J. Labor. a. clin. Med. 11, 846 (1926).

<sup>3</sup> MØRCH, J. R.: J. of Physiol. 67, 221 (1929).

Ende einer langen Periode der Zufuhr von Schilddrüse und Thyroxin haben BOOTHBY und BALDES<sup>1</sup> in zwei Fällen rechnerisch behandelt. Es erfolgt derart, daß im Laufe eines jeden Tages die Stoffwechselintensität um 4,4 bzw. 6,5% des am Beginn des Tages festgestellten Stoffwechselwertes abnahm.

Das Schicksal des Schilddrüsenhormons im Warmblüterkörper ist noch nicht befriedigend aufgeklärt.

BLUM gab an, daß nach oraler und parenteraler Einverleibung von Schilddrüse und Jodthyreoglobulin das gesamte zugeführte Jod sehr rasch in anorganischer Form in Harn und Kot abgegeben werde, die Hauptmenge des Jods soll schon in wenigen Stunden im Harn zu finden sein. Nach ihm führt Leberbrei — nicht der Brei anderer Organe — das Jod des Thyreoglobulins in anorganische Form über.

Aber v. FELLEBERG und EGGENBERGER<sup>2</sup> geben an, daß die Jodabgabe in den Harn von Menschen, die Schilddrüse per os eingenommen haben, am zweiten Tage noch vermehrt ist (vgl. Abb. 13); nur 16—28% des zugeführten Jods sind in den ersten 24 Stunden im Harn wiederzufinden. Bis über die Hälfte des Jods wird in organischer Bindung ausgeschieden.

Nach einmaliger Verfütterung von Schilddrüsenpulver bei Hunden fanden ASIMOFF und ESTRIN<sup>3</sup>, daß die Hauptmenge des Jodes innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden wurde; am 3. und 4. Tage war die Jodausscheidung noch erhöht, selbst am 7. Tage nach der Fütterung war die Jodausscheidung in der Niere noch etwas vermehrt. Die Ausscheidung des resorbierten Jodanteiles erfolgte zum größeren Teile durch die Niere, zum geringeren Teil durch die Galle<sup>4</sup>. Nach einmaliger oraler Gabe von Thyreoglobulin scheint das Meerschweinchen von dem Jod des resorbierten Hormonanteiles einen größeren Teil in die Galle auszuscheiden als in den Harn<sup>5</sup>.

Bei fortgesetzter Fütterung mit Schilddrüsenpulver<sup>6</sup> oder mit

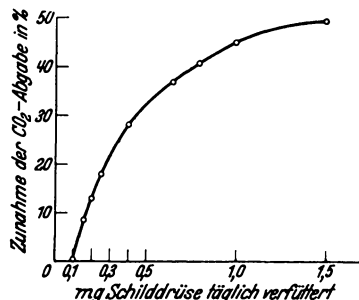


Abb. 12. Wirkung der fortgesetzten Schilddrüsenzufuhr auf den Stoffwechsel der Maus. Beziehung zwischen Dosis und Wirksamkeit. (Vgl. Abb. 14, S. 83.) (Nach Mørch.)

<sup>1</sup> BOOTHBY, M. W., u. E. J. BALDES: J. of Pharmacol. 25, 139 (1925). — Siehe auch RABINOWITCH, I. M.: J. of biol. Chem. 62, 245 (1924). — MÖLLER u. Mitarb.

<sup>2</sup> v. FELLEBERG, TH., u. E. EGGENBERGER: Erg. Physiol. 25, 176 (1926). — v. FELLEBERG, TH.: Biochem. Z. 174, 341 (1920).

<sup>3</sup> ASIMOFF, G., u. E. ESTRIN: Z. exper. Med. 76, 380 (1931).

<sup>4</sup> ASIMOFF u. ESTRIN. — BARNES, B. O.: Amer. J. Physiol. 103, 699 (1933).

<sup>5</sup> KRAYER, O.: Arch. exper. f. Path. 128, 116 (1928).

<sup>6</sup> BARNES.

Thyreoglobulin scheiden Hunde 37—60% der verfütterten Jodmenge im Urin aus; in der gleichen Größenordnung liegt auch der Anteil der Harnjodausscheidung bei schilddrüsenlosen Hunden.

KENDALL<sup>1</sup> stellte als erster in einem Versuch am Hunde fest, daß das Jod des intravenös gegebenen Thyroxins zum erheblichen Teil in die Galle ausgeschieden wurde (zu 43%), während 13% der einverleibten Menge in den Harn übergangen. Nach Injektion von 100 mg (= 65 mg Jod) fand BARNES in den 3 folgenden Vierstundenperioden in der Galle 13,4 mg, 6,7 mg, 6,5 mg Jod und in den darauffolgenden 12 Stunden 6,3 mg; während innerhalb dieser 24 Stunden 6,6 mg Jod im Harn ausgeschieden wurden.

KRAYER untersuchte die Abgabe des Jods nach Thyroxin näher bei der Ratte. Nach intravenöser Thyroxineinspritzung ist das Maximum der Jodabgabe in die Galle schon in der 1. bis 2. Stunde erreicht, dann sinkt die Menge rasch ab. In den ersten 6 Stunden haben fast 50% der als Thyroxin zugeführten Jodmenge die Leber passiert. Bei unbehinderter Gallensekretion in den Darm werden über 80% des intravenös zugeführten Thyroxinjodes mit dem Kote ausgeschieden. Beim Kaninchen ist 48 Stunden nach der intravenösen Injektion einer großen Thyroxinmenge (z. B. 12 mg/kg) die Jodausscheidung im Urin noch etwas vermehrt; nur ungefähr 13% des zugeführten Jodes verlassen den Organismus auf diesem Wege<sup>2</sup>. Beim gesunden Menschen fanden BOE und ELMER<sup>3</sup> nach Zufuhr von 2 mg Thyroxin in die Vene nur 18% des Jodes im Urin wieder. In den Versuchen von SCHITTENHELM und EISLER<sup>4</sup> dauerte die vermehrte Jodausscheidung nach intravenöser Injektion von 5 mg Thyroxin ungefähr 3 Tage. Bei einem gesunden Menschen verließen 64% des zugeführten Jodes den Organismus durch den Darm, 20% wurden im Harn wiedergefunden; dagegen wurden bei einem Myxödematösen nach intravenöser Injektion einer gleichgroßen Menge Thyroxin 50% des verabreichten Jodquantums durch die Niere und nur 7,6% durch den Darm ausgeschieden.

Die Versuche, bei denen die Jodausscheidung nach Zufuhr von Thyroxin in den Verdauungskanal<sup>5</sup> untersucht wurde, ergaben kein eindeutiges Resultat. Die Gründe, die dazu führen, daß einmal mehr

<sup>1</sup> KENDALL, E. C.: *Endocrinology* **3**, 156 (1919).

<sup>2</sup> MÜLLER, C., u. TH. v. FELLEBERG: *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **42**, 661 (1932).

<sup>3</sup> BØE, J., u. A. W. ELMER: *Biochem. Z.* **240**, 187 (1931), *Klin. Wschr.* **1932**, 721.

<sup>4</sup> SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: *Z. exper. Med.* **80**, 580 (1932); **86**, 299 (1933).

<sup>5</sup> ASIMOFF, G., u. E. ESTRIN: *Ebenda* **76**, 399 (1931). — SCHITTENHELM u. EISLER.

die Harnwege, das andere Mal mehr der Verdauungskanal als Ausscheidungsweg für das Jod benutzt wird, sind nicht bekannt.

Nach Einbringen von Thyroxin in den abgebundenen Dünndarm, oder in Dünndarmabschnitte<sup>1</sup> läßt sich an der Abnahme des Jodgehaltes feststellen, daß die Resorption im Duodenum am besten ist. Von 20 mg Thyroxin = 13 mg Jod verschwanden 11,6 mg innerhalb von 3 Stunden. Weniger gut ist die Resorption aus dem Ileum. Im abgebundenen Magen waren von 6,5 mg Thyroxinjod nach 14 Stunden noch 60% wiederzufinden. Bei unbehinderter Darmpassage verläßt vermutlich ein Teil des Thyroxins unresorbiert den Magendarmkanal.

Wie das Jod des Schilddrüsenhormons, wird auch das Jod des intravenös zugeführten Dijodtyrosins — nicht dagegen das Jod des Jodkaliums — zu einem erheblichen Teil mit der Galle in den Darm geleitet.

Zweifellos verläßt also nach einmaliger Zufuhr der Hauptanteil des Jodes den Körper im Laufe des 1.—2. Tages und sicher zum Teil in organischer Bindung.

Das organisch gebundene Jod ist aber anscheinend nur zum kleinen Teil unverändert wirksames Schilddrüsenhormon. KRAYER<sup>2</sup> injizierte 0,2 bzw. 0,4 ccm Galle, die nach Thyroxindarreichung von einer Ratte erhalten wurde, und die 58 $\gamma$ , 60 $\gamma$  bzw. 117 $\gamma$  Jod enthielt, unter die Haut von Axolotln. Während in den Kontrollversuchen 60 $\gamma$  Thyroxin mit 40 $\gamma$  Jod die vollständige Metamorphose innerhalb von ungefähr 30 Tagen hervorrief, waren die Injektionen von Galle unsicher oder langsamer wirksam: Ein Teil des Jodes des Thyroxins verläßt also die Leber in unwirksamer Form. Beim Hunde gelingt es nur nach sehr großen oralen Gaben von Schilddrüse und nur 24 Stunden lang durch den Versuch an Axolotln wirksame Schilddrüsenstoffe in Harn und Galle nachzuweisen<sup>3</sup>. Auch nach peroraler Zufuhr von Thyroxin in großen Mengen konnte mit der Galle des Hundes — nicht mit Urin — Metamorphose erzielt werden<sup>4</sup>.

Das Verhalten des Blutjodspiegels nach Zufuhr von Schilddrüsenhormon ist nach VEIL und STURM<sup>5</sup> dadurch charakterisiert, daß auch nach oraler Zufuhr die Erhöhung rasch erfolgt und schon nach 24 Stunden der Ausgangswert wieder erreicht ist (Abb. 13). Nach intravenöser

<sup>1</sup> SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Z. exper. Med. **80**, 569 (1932). — BARNES, B. O., u. J. G. BUENO: Amer. J. Physiol. **103**, 570 (1933).

<sup>2</sup> KRAYER, O.: Arch. f. exper. Path. **128**, 116 (1928). — Siehe auch ZAWADOWSKY, B., u. G. ASIMOFF: Pflügers Arch. **216**, 65 (1927).

<sup>3</sup> ASIMOFF, G., u. M. LAPINER: Pflügers Arch. **220**, 588 (1928). — ASIMOFF, G., u. E. ESTRIN: Z. exper. Med. **76**, 380 (1931). — Siehe auch MATHIEU, F., u. B. O. BARNES: Amer. J. Physiol. **101**, 75 (1932).

<sup>4</sup> ASIMOFF, G., u. E. ESTRIN: Z. exper. Med. **76**, 399 (1931).

<sup>5</sup> VEIL, W. H., u. A. STURM: Dtsch. Arch. klin. Med. **147**, 166 (1925).

Injektion von Thyroxin bei Säugetieren und beim Menschen sinkt der Jodgehalt des Blutes steil ab und erreicht bei kleinen Dosen schon in 2—3 Stunden oder nach großen Dosen im Verlaufe von 24 Stunden normale Werte<sup>1</sup>.

Der Jodgehalt des Blutes des myxödematösen Menschen steigt nach täglicher Thyroxinzufuhr zunächst stark an, später sinkt er wieder

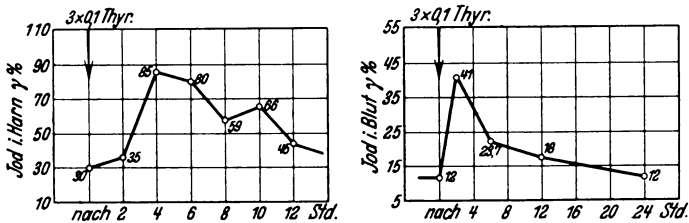


Abb. 13.

Jodausscheidung im Harn      Veränderung des Jodgehaltes im Blut  
nach  $3 \times 0,1$  g Schilddrüsenpulver (Thyreoidin) per os beim Menschen. ( $1 \gamma = \frac{1}{1000}$  mg.)  
(Nach Veil u. Sturm.)

etwas ab. Bei gesunden Menschen konnte nach langanhaltender Thyroxinapplikation keine Erhöhung der Blutjodwerte nachgewiesen werden<sup>2</sup>.

Es ist noch nicht sicher entschieden, daß bestimmte Gewebe eine besondere Fähigkeit der *Speicherung* von Schilddrüsenhormon besitzen. Für die Existenz einer solchen Fähigkeit sprechen Beobachtungen von ROMEIS<sup>3</sup> an befruchteten Batrachiereiern. Wenn die Eier nur vorübergehend in Lösungen, die Schilddrüsenhormon oder Thyroxinlösungen enthalten, gebracht werden, dann aber in der Folgezeit in reinem Wasser leben, so tritt trotzdem später die Metamorphosenwirkung auf.

Nach ABDERHALDEN und WERTHEIMER<sup>4</sup> nehmen die Kaulquappen aus den thyroxinhaltigen Lösungen Thyroxin auf; gewisse Gewebe (Muskel, Niere, Leber) speichern besonders stark. Das gebundene Thyroxin läßt sich durch Auskochen nicht wieder gewinnen.

Für eine starke Haftfestigkeit des aufgenommenen Schilddrüsenhormons spricht auch die Beobachtung von ROMEIS, daß auf Kaulquappen transplantierte Extremitätenknospen auch dann rascher wachsen,

<sup>1</sup> LIPSCHITZ, W.: Klin. Wschr. 1930, 642. — BOE u. ELMER. — MÜLLER u. v. FELLEBERG.

<sup>2</sup> SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Z. exper. Med. 68, 487 (1929); 86, 299 (1933).

<sup>3</sup> ROMEIS, B.: Z. exper. Med. 5, 99 (1917). — Ders.: Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. 98, 579 (1923). — KOLLMANN, M.: C. r. Soc. Biol. Paris 82, 793 (1919). — CHAMPY, CH.: Arch. de Morph. 4, 1 (1922). — HAFNER, F.: Klin. Wschr. 1927, 132.

<sup>4</sup> ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. 221, 28 (1928).

wenn die Transplantation erst nach Abschluß der Schilddrüsenfütterungsperiode ausgeführt wird.

Im Körper von Raupen wird Thyroxin rasch unwirksam gemacht; nach der Injektion getötete Raupen lösen nach der Verfütterung bei Axolotln keine Metamorphose aus<sup>1</sup>.

Bei der Untersuchung des Eliminationsganges des Schilddrüsenhormones aus dem Blute wurde mit Hilfe der Präcipitinreaktion gefunden, daß beim Hunde intravenös injiziertes Thyreoglobulin schon nach wenigen Stunden nicht mehr im Blute nachweisbar ist<sup>2</sup>.

Mit biologischen Methoden<sup>3</sup> (Kaulquappenmethode, Acetonitrilmethode) konnte man bei Säugetieren auch nach großen Schilddrüsen- oder Thyroxingaben im Blute meist kein Schilddrüsenhormon nachweisen. ROMEIS<sup>4</sup> fand nur nach großen Thyroxinmengen das Thyroxin im Blute, nicht dagegen in der Leber. Negativ verliefen auch die meisten Versuche von ABELIN und SCHEINFINKEL<sup>5</sup>. Nach Schilddrüsenhormonzufuhr haben die 3—6—18 Stunden später entnommenen Organe: Milz, Niere, Leber nur ausnahmsweise positive Wirkung auf die Kaulquappenmetamorphose. Dagegen kann im Blute (nur im Plasma, nicht in den Blutkörperchen) von Hühnern, die sehr große orale Gaben von Schilddrüsenpulver, z. B. 30 g, erhielten, ein Schilddrüsenstoff noch tagelang nachgewiesen werden, der die Axolotlmetamorphose auslöst<sup>6</sup>. Außer dem Blut gab nur die Niere und ganz besonders die Leber eine kräftige Reaktion, während die anderen Organe bestenfalls nur sehr schwach wirksam waren.

Durch Jodanalysen konnte keine Speicherung des in Form von Schilddrüsenhormon zugeführten Jods in der normalen Schilddrüse der Säugetiere nachgewiesen werden<sup>7</sup>. Dagegen ist die Haut verglichen mit der Muskulatur noch viele Tage nach der Thyroxineinspritzung verhältnismäßig jodreich<sup>8</sup>. Nach SCHITTENHELM und EISLER wird nach Zufuhr von Schilddrüsenstoffen besonders im Zwischenhirn der Säu-

<sup>1</sup> FLEISCHMANN, W.: Pflügers Arch. **221**, 591 (1929).

<sup>2</sup> BARNES, B. O., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 387 (1931/32).

<sup>3</sup> LUSSKY, H. O.: Amer. J. Physiol. **30**, 63 (1912).

<sup>4</sup> ROMEIS, B.: Biochem. Z. **141**, 500 (1923). — MÜLLER u. v. FELLEBERG.

<sup>5</sup> ABELIN, I., u. N. SCHEINFINKEL: Erg. Physiol. **24**, 690 (1925). — ABELIN, I.: Biochem. Z. **138**, 169 (1923).

<sup>6</sup> ZAWADOWSKY, B., u. Z. M. PERELMUTTER: Arch. Entw.mechan. **109**, 210 (1927). — DERS. u. M. Q. NOVIKOWA: Endocrinology **10**, 541 (1926). — ASIMOFF, G., E. ESTRIN u. S. MILETZKAJA: Z. exper. Med. **76**, 409 (1931).

<sup>7</sup> VAN DYKE, H. B.: J. of Pharmacol. **25**, 166 (1925). — KRAYER. — MÜLLER u. v. FELLEBERG.

<sup>8</sup> KRAYER. — ASIMOFF, ESTRIN u. MILETZKAJA. — MÜLLER u. v. FELLEBERG.

tiere und des Menschen Jod gespeichert<sup>1</sup>. Die Bindungsform dieses gespeicherten Jods ist unbekannt.

Nach Jodbilanzversuchen, welche SCHITTENHELM und EISLER<sup>2</sup> nach einmaliger und fortgesetzter intravenöser Thyroxinzufuhr angestellt haben, ist zu vermuten, daß im Organismus des myxödematösen Menschen ein größerer Anteil des als Thyroxin injizierten Jodes retiniert wird als beim Menschen mit normalem Stoffwechsel.

Die Speicherung des Thyroxins ist offenbar keine Funktion allein der in den Körper aufgenommenen Menge. Denn die Giftigkeit einer bestimmten Thyroxinmenge, die auf einmal in die Blutbahn zugeführt wird, ist eine viel geringere als die Giftigkeit der gleichen Menge, die auf mehrere Teilgaben verteilt im Laufe vieler Tage eingespritzt wird<sup>3</sup>. Die Speicherung zeigt also die für Adsorptionen typische Eigenschaft, daß sie mit Fallen der Konzentration des zu adsorbierenden Stoffes relativ vollkommener ist.

Über den *Angriffsort des Schilddrüsenhormons* geben folgende Versuche nähere Auskunft:

Für die metamorphoseauslösende Wirkung bei Amphibien ist ein peripherer Angriff sichergestellt. Wenn Kiemen von Salamanderlarven auf andere Salamanderlarven transplantiert werden, so beginnt ihre Rückbildung zur Zeit der Metamorphose des Empfängers, nicht des Spenders<sup>4</sup>. Gleiches gilt für derartige Versuche der Transplantation von Hautstückchen der Larven von *Amblystoma punctatum*<sup>5</sup>.

Die Metamorphose auf Schilddrüsenverfütterung bleibt bei Anurenlarven an jenen Organen nicht aus, die durch frühzeitige Rückenmarkentfernungen vom Zentralnervensystem isoliert worden waren<sup>6</sup>.

Für die Frage des Angriffsortes beim Warmblüter sind einige Versuche verwertbar, in denen die Stoffwechselwirkung und die diuresefördernde Wirkung zugeführter Schilddrüsenstoffe nach der Ausschaltung des Zentralnervensystems untersucht wurde. Sie ist nach diesem Eingriff bei Kaninchen, Hunden<sup>7</sup> (tiefe Halsmarkdurchtrennung) und Igel<sup>8</sup> erhalten. Die Durchtrennung der Armnerven und Beinnerven bei der Katze hebt

<sup>1</sup> SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Klin. Wschr. 1932, 9. — Z. exper. Med. 86, 275, 294 (1933). — STURM, A., u. R. SCHNEEBERG: Z. exper. Med. 86, 665 (1933).

<sup>2</sup> SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Z. exper. Med. 86, 299 (1933).

<sup>3</sup> KENDALL, E. C.: Endocrinology 3, 156 (1919).

<sup>4</sup> KORNFELD, W.: Arch. Entw.mechan. 40, 369 (1914).

<sup>5</sup> UHLENHUTH, E.: J. of exper. Zool. 24, 237 (1917/18).

<sup>6</sup> COTRONEI, G.: Atti Accad. naz. Lincei 5, 349 (1927).

<sup>7</sup> FREUND u. GRAFE, bei FUJIMAKI, Y., u. F. HILDEBRAND: Arch. f. exper. Path. 102, 226 (1924). — HILDEBRANDT, F.: Klin. Wschr. 1924, 279.

<sup>8</sup> ADLER, L.: Arch. f. exper. Path. 86, 159; 87, 406 (1920).



die Thyroxinstoffwechselwirkung nicht auf<sup>1</sup>. OBERDISSE<sup>2</sup> untersuchte die Veränderung der CO<sub>2</sub>-Produktion durch subcutane Thyroxininjektion bei normalen Ratten und bei Tieren, deren Brustmark zwischen Th. 5 und Th. 6 durchschnitten war und fand, wie Abb. 14 zeigt, nach gleichen Thyroxindosen die gleiche Stoffwechselwirkung. Am Kaninchen ist die Stoffwechselwirkung durch Thyreoideaverfütterung nach Durchschneidung der Extremitätennerven, nach Splanchnicotomie und Vagotomie und nach Exstirpation der Ganglia stellata unverändert<sup>3</sup>. Auch die

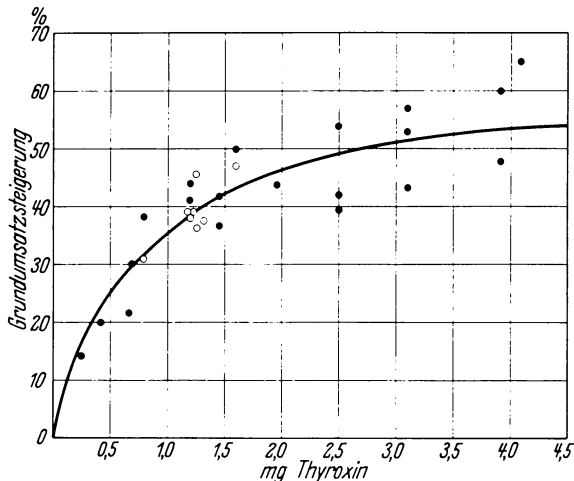


Abb. 14. Wirkung des Thyroxins auf die Kohlensäureabgabe bei 20 normalen • und 8 brustmarkdurchschnittenen ◦ Ratten. Die Thyroxindosen beziehen sich auf Tiere von 200 g und entsprechen der pro 200 g zugeführten Gesamtmenge. Diese wurde in 3 Teildosen an aufeinanderfolgenden Tagen subcutan injiziert. Der Wert der Grundumsatzsteigerung ist der Mittelwert aus 3 Bestimmungen der Kohlensäureproduktion an den drei auf die letzte Thyroxininjektion folgenden Tagen. (Oberdisse und Trendelenburg.)

Exstirpation des thorakalen und lumbalen Anteiles des Sympathicus-grenzstranges ist ohne Einfluß<sup>4</sup>.

Für einen peripheren Angriff spricht weiter die Beobachtung von EPPINGER und HOFER<sup>5</sup>, daß die örtliche Einwirkung von Schilddrüsenauszug die Heilung von Wunden wesentlich beschleunigt. Auch die Teilungsgeschwindigkeit der Fibroblasten wird in Gewebskulturen durch Zusatz von Schilddrüse gefördert<sup>6</sup>.

Zahlreiche Versuche über Wirkung von Schilddrüsenhormon auf *isolierte Warmblütergewebe* liegen vor. Hier sollen die Ergebnisse nur

<sup>1</sup> AUB, I. C., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **6**, 300 (1922).

<sup>2</sup> OBERDISSE, K.: Arch. f. exper. Path. **162**, 150 (1931).

<sup>3</sup> RIML, O., u. H. G. WOLFF: Arch. f. exper. Path. **157**, 178 (1930).

<sup>4</sup> RING, G. C., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **97**, 315 (1931).

<sup>5</sup> EPPINGER, H., u. G. HOFER: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **31**, 12 (1919).

<sup>6</sup> EBELING, A. H.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 1449 (1924). — Siehe auch CARREL, A.: J. of exper. Med. **17**, 14 (1913).

der Versuche berichtet werden, die sich mit der Frage beschäftigen, ob die typischen Wirkungen des Thyroxins auch an ausgeschnittenen, also vom Zentralnervensystem losgelösten Organen zu erhalten sind. Diese Ergebnisse sind widersprechend. Auf der einen Seite wurden nämlich nach Schilddrüsenextrakt- oder Thyroxinzusatz zu isolierten Organen, Organschnitten oder zu Organbrei keine oder keine sicheren Stoffwechselwirkungen beobachtet, z. B. bei der Messung des Sauerstoffverbrauches von Blutkörperchen<sup>1</sup>, von Nieren-, Milz- und Leberschnitten<sup>2</sup>, bei der Messung der anaeroben Glykolyse der Leber<sup>3</sup>, des Zwerchfelles<sup>4</sup>, der Leberbreiautolyse<sup>5</sup>, bei Zusatz von Schilddrüsenextrakt zu Muskeln oder Muskelbrei<sup>6</sup>.

Dagegen erhielten andere Steigerungen der Stoffwechselvorgänge bei Zusatz von Thyroxin zu Leberschnitten<sup>7</sup>, zu Placentaschnitten<sup>8</sup>, zu Gehirnsuspensionen<sup>9</sup>, bei der Messung der Leberbreiautolyse<sup>10</sup>, bei der Messung der Leberglykolyse<sup>11</sup>, der anaeroben Glykolyse der Niere<sup>12</sup>, der Acetaldehydbildung in Muskelbrei<sup>13</sup>.

Nach AHLGREN<sup>14</sup> fördert Thyroxin nur in sehr niederen Konzentrationen ( $10^{-14}$  und weniger) die Oxydationsprozesse überlebenden Froschmuskelbreies und des überlebenden Muskelbreies schilddrüsenloser — nicht aber normaler — Kaninchen. Stärkere Konzentrationen wirken nach ihm oxydationshemmend.

<sup>1</sup> ELLINGER, PH.: Z. physiol. Chem. **119**, 11 (1922). — FLEISCHMANN, W.: Biochem. Z. **187**, 324 (1927). — ANSELMINO, K. J., u. Mitarb.: Biochem. Z. **205**, 481 (1929). — HOPPING, A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 726 (1931).

<sup>2</sup> ANSELMINO u. Mitarb. — VEREBÉLY, T. v.: Klin. Wschr. **1932**, 1705. — BÜNGELER, W.: Ebenda **1933**, 933.

<sup>3</sup> ANSELMINO u. Mitarb.

<sup>4</sup> BLATTER, S. L., u. Mitarb.: Brit. J. exper. Path. **10**, 19 (1929).

<sup>5</sup> WELLS, H. G.: Amer. J. Physiol. **11**, 351 (1904). — PAASCH, G., u. H. REINWEIN: Biochem. Z. **211**, 468 (1929). — VERZÁR, F., u. K. VÁSÁRHELYI: Pflügers Arch. **206**, 675 (1924). — SIMON, A.: Biochem. Z. **215**, 102 (1929).

<sup>6</sup> ADLER, L., u. W. LIPSCHITZ: Arch. f. exper. Path. **95**, 181 (1922). — ROTHSCHILD, P.: Biochem. Z. **217**, 365 (1930). — HINTEREGGER, F.: Arch. f. exper. Path. **155**, 354 (1930). — HIKIJI, K., u. T. HASEGAWA: Ebenda **163**, 672 (1932). — BÜNGELER.

<sup>7</sup> SIMON, A., u. P. WEINER: Biochem. Z. **207**, 319 (1929). — SIMON, A.: Biochem. Z. **215**, 102 (1929). — EBINA, T.: Tohoku J. exper. Med. **19**, 139 (1932).

<sup>8</sup> REINWEIN, H., u. W. SINGER: Biochem. Z. **197**, 152 (1928).

<sup>9</sup> VEREBÉLY.

<sup>10</sup> WOHLGEMUTH, J.: Dtsch. med. Wschr. **1928**, 816. — WEIL, R., u. M. LANDSBERG: Biochem. Z. **207**, 186 (1929).

<sup>11</sup> WEIL u. LANDSBERG. — EBINA.

<sup>12</sup> SIEGEL, R.: Klin. Wschr. **1929**, 1655. — BLAU, N. F., u. H. MCNAMARA: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 659 (1928). — EBINA.

<sup>13</sup> ANSELMINO u. Mitarb.

<sup>14</sup> AHLGREN, G.: Skand. Arch. Physiol. **47**, Supl. (1925).

der isolierten, arbeitenden Herzen von Ratten war erhöht, wenn die Versuchstiere 5—7 Tage vorher mit Schilddrüse gefüttert worden waren<sup>1</sup>; und die isolierten, schlagenden Herzvorhöfe von Meerschweinchen, welche mit Thyroxin vergiftet worden waren, verbrauchten ungefähr in der Hälfte der Versuche ebenfalls mehr Sauerstoff als die Kontrollpräparate normaler Tiere<sup>2</sup>.

Ebenso wie diese Versuche über die Stoffwechselsteigerung des isolierten Herzens hyperthyreotischer Tiere sprechen auch die damit in Zusammenhang stehenden Veränderungen der Herzfrequenz für eine unmittelbare Wirkung des Schilddrüsenhormones auf das Erfolgsorgan.

Nach Überpflanzung eines Hundeherzens auf einen anderen Hund stieg die Frequenz des Transplantates innerhalb eines Tages nach einer Thyroxininjektion an und blieb 2—3 Tage erhöht<sup>3</sup>. Die isolierten Herzen von Hunden, Kaninchen und Ratten und die isolierten Vorhöfe von Kaninchen schlugen mit einer höheren Frequenz, wenn die Tiere vor der Entnahme durch Verfütterung von Schilddrüse oder durch Injektion von Thyroxin hyperthyreotisch gemacht worden sind<sup>4</sup>. Auch nach der Excision des Sinusknotens und nach der Durchschneidung des HISSchen Bündels bleibt die Frequenz entsprechend höher als die der Herzen gesunder Tiere unter den gleichen Bedingungen<sup>5</sup>.

An explantierten pulsierenden Herzkulturen von Hühnchenembryonen führte der Zusatz von Thyroxin nach MARKOWITZ und YATER<sup>6</sup> nach einer Latenzzeit von mehr als 6 Stunden zu einer Zunahme der Pulsationsfrequenz. Diese Wirkung konnte auch schon bei Kulturen erhalten werden, welche am zweiten Lebenstage entnommen worden waren (vor dem 3. Lebenstage sollen in den Kulturen noch keine Ganglienzellen vorhanden sein).

Isolierte Schildkrötenherzen, welche über 60 Stunden überlebend gehalten wurden, zeigten auf Zusatz von Thyroxin auch nach vielen Stunden keine Frequenzzunahme<sup>7</sup>.

Die in diesem Abschnitt angeführten Versuchsergebnisse lassen die Annahme zu, daß das Schilddrüsenhormon durch *peripheren Angriff* die Stoffwechselforgänge der Organe beeinflusst.

Eine *Gewöhnung* an das Schilddrüsenhormon scheint nicht zu bestehen, denn nichts spricht dafür, daß der Körper im Alter weniger

<sup>1</sup> DOCK, W., u. J. K. LEWIS: J. of Physiol. **74**, 401 (1932).

<sup>2</sup> MC EACHERN, D.: Bull. Johns. Hopkins Hosp. **50**, 287 (1932).

<sup>3</sup> PRIESTLEY, J. T., J. MARKOWITZ u. F. C. MANN: Amer. J. Physiol. **98**, 357 (1931). — Siehe auch MC INTYRE, M.: Ebenda **99**, 261 (1931—32).

<sup>4</sup> MC EACHERN, D., u. Mitarb.: J. of clin. Invest. **9**, 16 (1930). — Derselbe zit. Note 2. — PRIESTLEY, MARKOWITZ u. MANN. — YATER, W. M.: Amer. J. Physiol. **98**, 338 (1931). — LEWIS, J. K., u. D. MC EACHERN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 504 (1931). — DOCK u. LEWIS.

<sup>5</sup> YATER.

<sup>6</sup> MARKOWITZ, C., u. W. M. YATER: Amer. J. Physiol. **100**, 162 (1932).

<sup>7</sup> HARVEY, E. N., u. C. MAC RAE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 303 (1931—32).

empfindlich ist, wie es doch bei Bestehen einer Gewöhnung an das Hormon der Schilddrüse der Fall sein müßte.

ABELIN und VUILLE<sup>1</sup> weisen darauf hin, daß die Wirkung dauernd zugeführten Thyreoideahormons gelegentlich im Laufe der Zeit abnimmt, und daß nach Absetzen der Schilddrüsenzufuhr eine negative Phase der Wirkungen auf den Stoffwechsel zu beobachten ist. Eine teilweise Anpassung des Körpers an das Schilddrüsenhormon — eine *scheinbare* Anpassung — und eine negative Nachwirkung ist aber zu erwarten. Wie auf S. 164 näher ausgeführt wird, ist sicher der Gehalt des Blutes an Schilddrüsenhormon einer der Faktoren, welche die Intensität der Hormonabgabe der Schilddrüse regulieren. Wird also Schilddrüse zugeführt, so muß bald eine Einschränkung der Hormonabgabe aus der Schilddrüse sich bemerkbar machen, die Stärke der Wirkung auf den Stoffwechsel usw. muß in diesem Falle entsprechend jener Einschränkung der Hormonabgabe sinken, und die zunächst noch verminderte Hormonsekretion zeigt sich in der Nachzeit als hypothyreotische Nachwirkung.

Auf Gegenregulationen unbekannter Art führen ABELIN und VUILLE die Tatsache zurück, daß ein Tier, das nach einer Vorbehandlung mit Schilddrüse und angeschlossener längerer Pause zum zweitenmal Schilddrüse erhält, nicht mehr mit der für die erste Einwirkung typischen Kohlehydratverarmung der Leber antwortet. Diese Abschwächung der Wirkung einer Schilddrüsenfütterung läßt sich nach ABELIN<sup>2</sup> auch am Gaswechsel der Ratte feststellen.

Thyroxin wirkt bei wiederholter parenteraler Zufuhr ebenso stark auf den Stoffwechsel wie bei der ersten Behandlung<sup>2, 3</sup>.

## XII. Schilddrüsenmangel und Schilddrüsenhormonzufuhr.

### A. Wirbellose<sup>4</sup>.

Die Schilddrüsenstoffe scheinen im allgemeinen für niedere Organismen unwirksam zu sein.

Nach TOMITA<sup>5</sup> soll Thyroxin die Kohlensäurebildung der *Hefe* etwas vermehren, aber nach FR. MEYER ist der Thyroxinzusatz ohne Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch und auf die Kohlensäurebildung der Hefezellen.

An *Paramaecien* hat verdaute Schilddrüse keine spezifische Wirkung auf die Teilungsgeschwindigkeit<sup>6</sup>. Thyroxin scheint keine Förderung

<sup>1</sup> ABELIN, I., u. R. VUILLE: Endokrinol. **2**, 248 (1928).

<sup>2</sup> ABELIN, I.: Biochem. Z. **228**, 233 (1930).

<sup>3</sup> OBERDISSE, K.: Arch. f. exper. Path. **162**, 150 (1931).

<sup>4</sup> Weitere Literatur bei HAHN, J.: Arch. Entw.mechan. **115**, 336 (1929).

<sup>5</sup> TOMITA, M.: Biochem. Z. **131**, 175 (1922).

<sup>6</sup> ABDERHALDEN, E., u. O. SCHIFFMANN: Pflügers Arch. **194**, 206 (1922).

MYHRMAN<sup>1</sup> konnte bei Anwendung der von AHLGREN benützten Methylenblaumethode keine meßbare Beeinflussung der Oxydationsvorgänge in Froschmuskel, Meerschweinchen- und Kaninchenleber und Darmepithel des Kalbes nachweisen. Dagegen fand EULER<sup>2</sup> eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches in feinverteilter Muskulatur vom Frosch und von der normalen Ratte, sowohl bei Anwendung der Methylenblaumethode als auch bei direkter Bestimmung des Sauerstoffverbrauches bei Thyroxinkonzentrationen von  $10^{-11}$  bis  $10^{-17}$ .

Nach EULER<sup>3</sup> soll auch der Sauerstoffverbrauch der isolierten, künstlich mit Blut durchströmten Hinterbeine des Hundes unmittelbar nach Zusatz von Thyroxin ansteigen.

Für eine unmittelbare Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die Stoffwechselforgänge der Zelle spricht auch die Tatsache, daß die Autolyse der entnommenen Schilddrüse besonders rasch vor sich geht<sup>4</sup>.

Es spricht also nur ein Teil dieser Versuchsergebnisse für einen peripheren Angriff des Thyroxins. Aber an der Tatsache, daß die Stoffwechselbeeinflussungen nach Thyroxin oft so gering waren, manchmal sogar ganz fehlten, ist wohl die Eigenart des Wirkungsmechanismus des Thyroxins schuld: Die Versuche waren sehr häufig zu kurzdauernd, als daß das Thyroxin seine volle Wirksamkeit hätte entfalten können.

Für die Richtigkeit dieser Erklärung sprechen die Ergebnisse der Stoffwechselversuche, die an den isolierten Organen thyreoidektomierter Tiere bzw. zuvor mit Thyroxin behandelte Tiere gewonnen wurden.

Nach ROHRER und nach DRESEL<sup>5</sup> ist der Stoffwechsel der entnommenen Leber und Niere und des Muskels von Mäusen, die zuvor Schilddrüse bzw. Thyroxin erhielten, erhöht. Die Tabellen 13 u. 14 zeigen,

Tabelle 13 (nach ROHRER).

Organ	Normal	Nach Schilddrüsendarreichung (6—10 Tage tägl. etwa 0,1 g Trockenpulver) cmm O <sub>2</sub> /Stde./g
1. Leber. . . . .	620	768
2. „ . . . . .	642	784
3. „ . . . . .	654	800
4. Niere. . . . .	839	956
5. „ . . . . .	800	921
6. „ . . . . .	814	945
7. Muskel . . . . .	786	947
8. „ . . . . .	777	1012
9. „ . . . . .	809	996

<sup>1</sup> MYHRMAN, G.: Klin. Wschr. 1932, 2139.

<sup>2</sup> v. EULER, U. S.: Klin. Wschr. 1933, 671.

<sup>3</sup> v. EULER, U. S.: Arch. internat. Pharmacodynamie 42, 278 (1932).

<sup>4</sup> LANZ, O.: Wien. med. Wschr. 21, 597 (1895).

<sup>5</sup> ROHRER, A.: Biochem. Z. 145, 154 (1924). — DRESEL, K.: Klin. Wschr. 1928, 504.

wie diese Steigerung erst längere Zeit nach der Injektion ihr Maximum erreicht. SCHLOSSMANN sowie ANSELMINO und Mitarbeiter<sup>1</sup> konnten diese Ergebnisse durch Versuche an thyroxinvorbehandelten Ratten nicht in vollem Umfang bestätigen. In einer Zeit, in der der Grundumsatz der Tiere stark erhöht war, d. h. 24—96 Stunden nach der Injektion, zeigten die entnommenen Organe, Leber und Niere, eine verhältnismäßig geringe Steigerung der Oxydationen; aber offenbar ist eine länger dauernde Vorbehandlung der Versuchstiere notwendig, um die Erhöhung der Gewebsatmung mit Sicherheit zu erzielen<sup>2</sup>. Auch der postmortale Abbau des Glykogens in der Leber der Mäuse ist erhöht, wenn die Tiere einige Stunden vor der Entnahme Thyroxin erhalten hatten<sup>3</sup>.

Tabelle 14 (nach DRESEL).

Zeit der Organentnahme	Sauerstoffverbrauch in cmm/mg/Stde.	
	Leber	Niere
Normal . . . . .	11,6	20,7
5 Stdn. nach der Thyroxininjektion entnommen	14,8	22,3
24 „ „ „ „ „	19,3	25,7
2 Tage „ „ „ „ „	22,8	25,2
3 „ „ „ „ „	31,3	22,1
4 „ „ „ „ „	21,4	—

Schließlich ergibt sich die Tatsache der peripheren Wirkung auch aus den Autolyseversuchen an Organen von Tieren, die zuvor thyreoidektomiert oder mit Schilddrüsenhormon behandelt worden waren<sup>4</sup>. Nach STEPPUHN und Mitarbeitern<sup>5</sup> ist der autolytische Eiweißzerfall nach Schilddrüsenzufuhr bei saurer Reaktion (= Wirkung der Pepsinasen) und bei alkalischer Reaktion (= Wirkung der Trypsasen) stark erhöht.

Wenn Warmblüter mit Thyroxin vorbehandelt worden waren, so hatten die isolierten überlebend arbeitenden Herzen solcher Tiere einen größeren Zuckerverbrauch als die Herzen normaler Tiere; der Zuckerverbrauch der Herzen von schilddrüsenlosen Tieren war dagegen niedriger als der normaler Herzen<sup>6</sup>. Der Sauerstoffverbrauch

<sup>1</sup> SCHLOSSMANN, H.: Arch. f. exper. Path. **146**, 301 (1929). — ANSELMINO, K. J., u. Mitarb.: Biochem. Z. **205**, 481 (1929).

<sup>2</sup> ROBLES, E.: Frankf. Z. Path. **41**, 193 (1931). — HOPPING, A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 726 (1931). — HICKS, C. St.: Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **10**, 113 (1932). — BÜNGELER, W.: Klin. Wschr. **1933**, 933. — DAMBLÉ, K.: Z. exper. Med. **88**, 421 (1933). — GERARD, R. W., u. M. McINTYRE: Amer. J. Physiol. **103**, 225 (1933).

<sup>3</sup> SIEGEL, R.: Klin. Wschr. **1929**, 1069. — EBINA.

<sup>4</sup> SCHRIVVER, S. B.: J. of Physiol. **32**, 159 (1905). — KOTTMANN, K.: Z. klin. Med. **71**, 369 (1910).

<sup>5</sup> STEPPUHN, O., u. Mitarb.: Biochem. Z. **174**, 90 (1926). — Ebenda **175**, 471 (1926).

<sup>6</sup> LOEWI, O., u. O. WESELKO: Zbl. Physiol. **28**, 197 (1914). — AMBRUS, G.: Biochem. Z. **205**, 194 (1929).

derselben auszuüben. Der Zuckerverbrauch der Paramaecien wird gehemmt<sup>1</sup>. Thyreoideapulver oder Auszüge erhöhen die Teilungsgeschwindigkeit<sup>2</sup>. Auf Reinkulturen von *Glaucoma piriformis* übten jedoch Schilddrüsenauszüge keine fördernde Wirkung aus<sup>3</sup>.

Die Furchungsgeschwindigkeit von Seeigeleiern wird durch Thyroxinlösungen 1:25000 bis 1:100000 gehemmt<sup>4</sup>. Ob bei niedrigeren Konzentrationen eine Beschleunigung der Entwicklung erzielt werden kann, ist unsicher<sup>5</sup>. Seeigeleier verlieren ihre Befruchtungsfähigkeit, wenn sie mit fließendem Seewasser gespült werden; Zusatz von Thyroxinlösungen zu Eiern, welche auf diese Weise vorbehandelt worden sind, stellt nach CARTER<sup>6</sup> die Befruchtungsfähigkeit wieder her. Bei Seeigelspermien wird durch Thyroxinlösungen 1:20000 die Motilität geschädigt und die Befruchtungsfähigkeit gehemmt; 1:5000 beeinträchtigt die Lebensfähigkeit<sup>7</sup>. Eine Beeinflussung des Sauerstoffverbrauches von Spermasuspensionen verschiedener Echinusarten durch Thyroxin konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden<sup>8</sup>.

Im Hinblick auf die Förderung der Metamorphose, die das Schilddrüsenhormon bei Fröschen, Salamandern usw. ausübt (S. 92), hat man wiederholt Insektenlarven unter den Einfluß dieses Hormons gesetzt — jedoch ohne sicheren Erfolg.

Die Verfütterung von Schilddrüse begünstigt nach VECCHI<sup>9</sup> die Entwicklung und Metamorphosierung der Larven von *Cyclops* und *Nauplius*. Bei *Cyclops* kehren die Perioden des Eiablegens in rascherem Rhythmus wieder. Aber ABDERHALDEN<sup>10</sup> fand bei Verfütterung von hydrolysierten Schilddrüse keine Förderung der Raupenmetamorphose; die Schmetterlinge wurden zum Teil abnorm klein. Nach KOPÉE<sup>11</sup> verändert Schild-

<sup>1</sup> CORI, G. T.: Amer. J. Physiol. **65**, 295 (1923). — WOODRUFF, L. L., u. W. W. SWINGLE: Amer. J. Physiol. **69**, 21 (1924). — TORREY, H. B., u. Mitarb.: J. gen. Physiol. **7**, 449 (1925). — BURGE, W. E., u. M. WILLIAMS: Amer. J. Physiol. **81**, 307 (1927).

<sup>2</sup> SHUMWAY, W.: J. exper. Zool. **22**, 529 (1927). — Siehe dagegen WOODRUFF u. SWINGLE.

<sup>3</sup> LWOFF, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1352 (1925).

<sup>4</sup> BUTLER, E. G.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 231 (1928). — TORREY, H. B.: Endocrinology **12**, 65 (1928). — HYKES, O. V.: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 333 (1931). — LENDLE, L.: Arch. exper. Path. **161**, 523 (1931).

<sup>5</sup> HYKES. — LENDLE. — UNGAR, G., u. M. R. ZERLING: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 25 (1933).

<sup>6</sup> CARTER, G. S.: J. of exper. Biol. **8**, 194 (1931); **9**, 238 (1932).

<sup>7</sup> LENDLE. — Siehe auch CARTER, G. S.: J. of exper. Biol. **9**, 249 (1932).

<sup>8</sup> CARTER, G. S.: Ebenda **7**, 41, 176 (1930). — Siehe auch Ders.: Ebenda **9**, 378 (1932).

<sup>9</sup> VECCHI, A.: Arch. ital de Biol. (Pisa) **17**, 105 (1919).

<sup>10</sup> ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. **176**, 236 (1919).

<sup>11</sup> KOPÉE, St.: Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole **50**, 339 (1926).

drüsenzufuhr bei Raupen von *Lymantria dispar* das Larven- oder Verpuppungsstadium nicht, doch sind die Puppen leichter. MAGAUDDA<sup>1</sup>, der Schilddrüsenauszüge an Raupen von *Pieris brassicae* verfütterte, fand eine etwas verzögerte Umwandlung der Puppen zum Insekt.

Auch beim *Speckkäfer*<sup>2</sup> erwies sich die Verfütterung von Schilddrüse als wirkungslos. Larven von *Tanytarsus boiemicus* und *Zavreliella clavaticus* wachsen schneller<sup>3</sup>.

Thyroxineinspritzungen in Raupen von *Lymantria dispar* sind ohne Wirkung auf Eintritt und Dauer der Verpuppung, auf Puppengewicht und Gestalt der Schmetterlinge<sup>4</sup>. Wirkungslos ist auch die Verfütterung von Schilddrüse bei Raupen von *Vanessio io* und *Tenebrio molitor*<sup>5</sup> und von Schilddrüse und Thyroxin bei Larven von *Drosophila melanogaster*<sup>6</sup>. Wespen<sup>7</sup> (*Polistes pallipes*) zeigten nach Aufnahme von Thyroxin eine kurzdauernde, aber die Norm um das Mehrfache übersteigende Erhöhung des Grundstoffwechsels. Versuche mit *Periplanata australasiae* gaben keine eindeutigen Resultate. Bei Injektion von kleinsten Mengen Thyroxin in Schmetterlingspuppen (*Papilio podalirius*) stellte auch ROMEIS<sup>8</sup>, besonders im Anfange des Puppenstadiums, eine Erhöhung des Gasstoffwechsels fest, welche jedoch nicht regelmäßig reproduziert werden konnte. Eine Beeinflussung der Umbauprozesse der Metamorphose konnte aber nicht beobachtet werden.

Die ersten Entwicklungsstadien der Bohrmuschel *Barnea candida*<sup>9</sup> wurden durch Thyroxin nicht verändert. Thyroxinlösungen 1:50000 beschleunigten im Anfang das Wachstum der Embryonen von *Physa fontinalis*<sup>10</sup>. Später wurde das Wachstum verzögert, so daß die Thyroxintiere am Ende der Versuche kleiner waren als die Kontrolltiere. Die Entwicklung einzelner Organe (Fuß, Gehäuse, Antennen) blieb zum Teil stark zurück. Bei *Limnaea palustris*<sup>11</sup> soll Thyroxin nach einer Latenzzeit von einigen Stunden eine vorübergehende Erhöhung des Sauerstoffverbrauches verursachen.

<sup>1</sup> MAGAUDDA, P.: Nach Ber. Biol. 7, 752 (1928).

<sup>2</sup> v. DOBKIEWICZ, L.: Arch. Entw.mechan. 105, 778 (1925); 114, 458 (1928).

<sup>3</sup> ZAVREL, J.: C. r. Soc. Biol. Paris 76, 1087 (1927).

<sup>4</sup> FLEISCHMANN, W.: Pflügers Arch. 221, 591 (1929).

<sup>5</sup> HAHN, J.: Arch. Entw.mechan. 115, 336 (1929).

<sup>6</sup> v. DOBKIEWICZ, L.: Arch. Entw.mechan. 113, 61 (1928). — ALPATOW, W. W.: Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. 15, 578 (1929). — KOLLER, F. CH.: Arch. Entw.mechan. 125, 663 (1932).

<sup>7</sup> HIESTAND, W. A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 64 (1930).

<sup>8</sup> ROMEIS, B., u. J. WÜST: Arch. Entw.mechan. 118, 534 (1929); 125, 673 (1932). — ROMEIS, B., u. L. v. DOBKIEWICZ: Ebenda 738.

<sup>9</sup> SUSAETA, J. M.: Bol. Soc. esp. Hist. nat. 30, 501 (1930).

<sup>10</sup> HYKES, O. V.: C. r. Soc. Biol. Paris 103, 644 (1930).

<sup>11</sup> DUŠKOVÁ, V.: Nach Ber. Biol. 23, 608 (1933).



Bei *Flußkrebse*<sup>1</sup> ist die Verfütterung von Schilddrüse ohne erkennbare Stoffwechselwirkung.

Auf die Metamorphose der Larven des Haarsternes *Antedon mediterranea*<sup>2</sup> ist Thyroxin (1:1000000) wirkungslos; höhere Konzentrationen wirken hemmend. Bei *Tunikaten* scheint die Schilddrüsenwirkung den Beginn der Metamorphose zu beschleunigen<sup>3</sup>.

### B. Kaltblütige Wirbeltiere.

1. **Schilddrüsenentfernung.** Bei den Larven der zur Metamorphose befähigten kaltblütigen Wirbeltiere wird durch die Entfernung der Schilddrüse die Metamorphose verhindert, die Tiere bleiben dauernd (jahrelang) neotenisch: Die Schilddrüse ist bei ihnen also nicht lebensnotwendig.

ALLEN<sup>4</sup> entfernte als erster bei Larven von *Rana pipiens* die Schilddrüsenanlage. Zunächst ist die Größenzunahme etwas gehemmt. Die Pigmentation bleibt unbeeinflusst. Sobald aber die Vorderbeine am Durchbrechen durch die Epidermis angelangt sind, bleibt die begonnene Metamorphose dauernd stehen; die Tiere kommen aus der Larvenform nicht mehr heraus. Sie erreichen in dieser eine ungewöhnliche Größe. Die Knochen werden abnorm lang. Die Verknöcherung des Skeletes ist verzögert. Der Darm bleibt lang und spiralig gewunden. Die Kiemen bleiben erhalten, die Vorderbeine brechen nicht durch, die Hinterbeine entwickeln sich nicht<sup>5</sup>. Die Entwicklungshemmung äußert sich nicht an allen Geweben in gleicher Weise<sup>6</sup>. Vielmehr ist die Hemmung in erster Linie an den vom Ektoderm und vom Entoderm abstammenden Geweben festzustellen, doch nehmen einige innersekretorische Organe hier eine Ausnahmestellung ein. Die mesodermalen Organe entwickeln sich weiter: Der normale Entwicklungskomplex ist nicht gleichmäßig verlangsamt, sondern in seinen Zusammenhängen gesprengt.

Die metamorphosehemmende Wirkung der Schilddrüsenentfernung wurde auch an Larven jener Amblystomaarten beobachtet, die spontan metamorphosieren<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> ROMEIS, B.: Arch. Entw.mechan. **105**, 778 (1925).

<sup>2</sup> RUNNSTRÖM, I.: Arch. Entw.mechan. **121**, 714 (1930).

<sup>3</sup> WEISS, nach HAHN, J.: Arch. mikrosk. Anat. **101**, 373 (1924). — WEISS, P.: Biol. Zbl. **48**, 69 (1928).

<sup>4</sup> ALLEN, B. M.: J. of exper. Zool. **24**, 499 (1917). — Ders.: Endocrinology **8**, 639 (1924).

<sup>5</sup> SCHULZE, W.: Arch. Entw.mechan. **52—97**, 232 (1923). — Ders.: Klin. Wschr. **1922**, 895. — Ders.: Arch. mikrosk. Anat. **101**, 373 (1924). — TERRY, G. S.: J. of exper. Zool. **24**, 567 (1918). — HOSKINS, E. R., u. M. M. HOSKINS: J. of exper. Zool. **29**, 1 (1919). — Dies.: Endocrinology **4**, 1 (1920).

<sup>6</sup> SCHULZE, W.: Arch. Entw.mechan. **52**, 232 (1923) u. a.

<sup>7</sup> JENSEN, C. O.: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 391 (1921). — HOSKINS, E. R., u. M. MORRIS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **14**, 74 (1916/17).

Schon einige Jahre bevor die metamorphosehemmende Wirkung der Schilddrüsenentfernung erkannt worden war, stellte WALTER<sup>1</sup> fest, daß die Regeneration entfernten Gewebes beim Axolotl zeitlich verzögert ist, und daß das Regenerat sehr dürrtig ausgebildet wird. Nach HOSKINS und MORRIS<sup>2</sup> ist das Wachstum der schilddrüsenexstirpierten Larven von *Amblystoma punctatum* gehemmt.

Die Entfernung der Schilddrüse bei *Triturus viridescens*<sup>3</sup> hat das Aufhören der Schuppung zur Folge. Nach der Thyreoidektomie bei der Zauneidechse<sup>4</sup> verläuft der Verhornungsprozeß der Haut kontinuierlich, so daß die Häutungen infolgedessen ausbleiben. Das Wachstum ist gehemmt, oft bildet sich eine Xerophthalmie aus, nachdem sich die Hornhaut mit Conjunctivalepithel überzogen hat. Die Exstirpation der Schilddrüse soll nach Monaten zum Tode führen<sup>5</sup>. Bei Zauneidechsen tritt nach der Schilddrüsenentfernung eine vikariierende Hypertrophie der postbranchialen Körper ein<sup>6</sup>, ob sie von physiologischer Bedeutung ist, ist nicht zu entscheiden.

Nach der Thyreoidektomie bei einer jungen Schildkröte (*Clemmys Lepro*)<sup>7</sup> blieb das Wachstum stark zurück. Im Alter von 6 Monaten betrug das Körpergewicht nur ein Viertel des Gewichtes des gleichaltrigen Kontrolltieres.

Ob Eidechsen, Salamander, Vipern und Fische die Entfernung der Schilddrüsen dauernd überleben können, ist auf Grund der vorliegenden Versuche<sup>8</sup> nicht zu beantworten. Amblystomenlarven (Axolotl) vertragen die Entfernung dauernd<sup>9</sup>.

Bei *Fröschen*<sup>10</sup> gelang es nicht, durch die Schilddrüsenentfernung, die anscheinend dauernd ertragen wird und keine erkennbaren Störungen verursacht, den Stoffwechsel eindeutig zu beeinflussen.

**2. Einwirkung von Schilddrüsenhormon.** Die Abhängigkeit der Metamorphose der kaltblütigen Wirbeltiere vom Schilddrüsenhormon

<sup>1</sup> WALTER, F. K.: Arch. Entw.mechan. **31**, 91 (1910). — Siehe auch HOSKINS u. MORRIS.      <sup>2</sup> HOSKINS u. MORRIS.

<sup>3</sup> ADAMS, E. A., L. RICHARDS u. A. KUDER: Science **72**, 323 (1930).

<sup>4</sup> DRZEWICKI, ST.: Arch. Entw.mechan. **114**, 155 (1928).

<sup>5</sup> CRISTIANI, H.: Arch. de Physiol. **7**, 356 (1895).

<sup>6</sup> DRZEWICKI.

<sup>7</sup> GIUSTI, L.: Rev. Med. vet. **13**, 16 (1931); zit. nach Ber. Biol. **18**, 528 (1931).

<sup>8</sup> CRISTIANI. — LANZ, O.: Slg. klin. Vortr. Chir. **2**, 29 (1894—97) — GLEY, E., u. C. PHISALIX: C. r. Soc. Biol. Paris **46**, 5 (1894). — NICOLAS, A.: Ebenda **46**, 6 (1894).

<sup>9</sup> JENSEN.

<sup>10</sup> GAYDA, T.: Arch. di Fisiol. **20**, 209 (1922). — HENSCHEL, H., u. M. STEUBER: Arch. f. exper. Path. **160**, 401 (1931). — HENSCHEL, H.: Z. exper. Med. **77**, 689 (1931). — Siehe auch LE GRAND, A., u. L. AUJOULAT: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 1263 (1931).

findet ihre Bestätigung durch die Versuche, in denen Schilddrüsen-  
gewebe oder Thyroxin den Larven zugeführt wurde.

Schon vor Entdeckung der Tatsache, daß Thyreoidektomie Kaul-  
quappen dauernd neotenisch macht, beobachtete GUDERNATSCH<sup>1</sup> (1913),  
daß die Verfütterung von Schilddrüse bei Kaulquappen den Eintritt  
der Metamorphose vorverlegt. Diese Wirkung des Schilddrüsenhormons  
ist auch an Kaulquappen, deren Schilddrüsen lange Zeit vorher ent-  
fernt worden sind, zu erhalten<sup>2</sup>.

Wenn Kaulquappen von *Rana (temporaria, esculenta, fusca, cates-  
biana* usw.) oder von *Bufo (vulgaris, viridis, halophilus* usw.) oder *Bom-  
binator* mit Schilddrüsenpulver, Jodthyreoglobulin oder Jodothyryn  
gefüttert oder in Thyroxinlösungen gebracht werden, dann sind eine  
Reihe von Abweichungen<sup>3</sup> von der Gestaltung der unbehandelten Kon-  
trollarven zu beobachten. Die ersten Abweichungen sind schon nach  
einem Tage zu erkennen, die Geschwindigkeit der Formumwandlungen  
kann so groß sein, daß das Larvenstadium schon 15 Tage nach dem  
Verlassen des Eies beendet sein kann, oder daß Larven von *Rana*  
*catesbiana*, die unbehandelt erst nach 2—3 Jahren metamorphosieren,  
schon nach 3 Wochen zu Fröschen umgewandelt sind. Die Hornzähnen  
schwinden, die Mundpapillen werden kleiner, der Schwanz kriecht ein  
und wird rascher reduziert. Der Schädel verkürzt sich und wird frosch-  
ähnlich; dadurch treten die Augen stärker hervor (Exophthalmus). Die  
Melanophoren sind geballt, die Tiere sind also hell. In der Netzhaut  
sammelt sich das Pigment in den Stäbcheninnengliedern an. Der Leib

<sup>1</sup> GUDERNATSCH, J. F.: Arch. Entw.mechan. **35**, 457 (1913). — Ders.:  
Amer. J. Anat. **15**, 431 (1913/14).

<sup>2</sup> ALLEN, B. M.: J. of exper. Zool. **24**, 499 (1917). — Ders.: Proc. Soc.  
Biol. a. Med. **27**, 35 (1929). — SCHULZE, W.: Arch. Entw.mechan. **97**, 232  
(1923).

<sup>3</sup> GUDERNATSCH, J. F., u. B. ROMEIS: Arch. Entw.mechan. **40**, 571 (1914);  
**41**, 57 (1915). — Z. exper. Med. **5**, 99 (1917). — Arch. mikrosk. Anat. **98**,  
579 (1923). — COTRONEI, G.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **61**, 305 (1914). —  
KAHN, R. H.: Pflügers Arch. **163**, 384 (1916). — SWINGLE, W. W.: J.  
of exper. Zool. **24**, 521 (1917/18). — LIM, R. K. S.: Quart. J. exper. Physiol.  
**12**, 303 (1920). — ABDERHALDEN, E., u. O. SCHIFFMANN: Pflügers Arch.  
**183**, 197 (1920). — JARISCH, A.: Pflügers Arch. **179**, 159 (1920). — DRAGOIU,  
J., u. E. FAURÉ-FREMIET: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 434, 437 (1921). — CHAMPY,  
CH.: Arch. de Morph. **4**, 1 (1922). — COOKREY, W. B.: Endocrinology **6**,  
393 (1922). — GROEBBELS, F.: Z. Biol. **75**, 91, 155 (1922). — SCHULZE, W.:  
Klin. Wschr. **1922**, 895. — Ders.: Arch. mikrosk. Anat. **101**, 373 (1924).  
— ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. **162**, 99 (1925). — KOSMIN, N. P.,  
u. M. S. RESNITSCHENKO: Trans. Lab. exper. Biol. Zoopark (Moscow) **3**, 25  
(1927). — BLACHER, L. J.: Ebenda **4**, 172 (1928). — CHAMPY, CH., u. L.  
RADU: Bull. Assoc. Anatomist. **25**, 115 (1931). — KRICHEL, W.: Zool. Jb.  
(Physiologie) **48**, 589 (1931). — ALLEN, B. M.: Anat. Rec. **54**, 45 (1932).  
— BREDT, H.: Arch. Entw.-mechan. **129**, 573 (1933).

wird hinten schmaler (Geigenform der Larven), der Spiraldarm wird kürzer, seine Wand dicker und seine Schleimhaut bildet sich um. Die Kiemen bilden sich zurück, die Lungen werden verfrüht ausgebildet. Die Vorderbeine brechen vorzeitig durch, und zwar das linke zuerst. Dabei nimmt der Wassergehalt der Tiere stärker ab als das Trockengewicht. Ist die Metamorphose beendet, so sind die entstandenen Frösche viel kleiner als die nach normaler Metamorphose entstandenen Kontrolltiere.

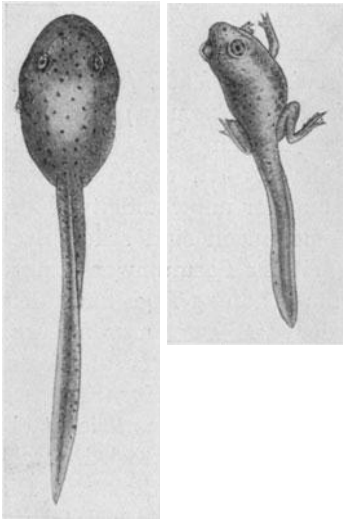


Abb. 15. Larven von *Rana clamata*. Wirkung der Schilddrüsen transplantation auf die Kaulquappenmetamorphose. Links: Kontrolle. Rechts: Tier von ursprünglich gleicher Größe und gleichem Entwicklungszustand wie links 28 Tage nach der Transplantation der halben Schilddrüse eines erwachsenen Frosches. (Vergrößerung etwa  $1\frac{1}{2}$  fach.) (Swingle.)

Die Larven nehmen wenig Nahrung auf; die Mundform — das Maul klafft — macht das Erfassen der Nahrung unmöglich. Sie werden träge und zeigen eine weit höhere Mortalität als die Kontrolltiere; sie sind gegen Gifte weniger widerstandsfähig.

Die Einwirkung des Schilddrüsenhormons auf die Vorgänge, die zur Metamorphose führen, sind nicht derart, daß die einzelnen Etappen der morphologischen Umbildungen wie durch einen Zeitraffer aneinandergerückt sind, sondern die Korrelationen der morphologischen Abänderungen sind weitgehend gestört<sup>1</sup>. So wird die Kiemenrückbildung stärker beschleunigt als die Lungenausbildung, so daß die Tiere den Erstickungstod erleiden können.

Der Sauerstoffverbrauch der mit Schilddrüse behandelten Kaulquappen ist viel größer als der unbehandelten Larven<sup>2</sup>. Ihr Milchsäuregehalt ist stark erhöht<sup>3</sup>. Die zuvor glykogenfreie Leber der Kaulquappen wird nach Schilddrüsenzufuhr innerhalb weniger Tage glykogenreich<sup>4</sup>. Die vorher weiße Gallenblase bekommt eine grüne Farbe<sup>5</sup>.

Regenerationen entferntem Gewebes erfolgen rascher<sup>6</sup>, akzidentelle Wunden heilen besser<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> Siehe hierzu besonders ROMEIS. — COTRONEI. — JARISCH. — CHAMPY. — SCHULZE. — ALLEN. — BREDT.

<sup>2</sup> GROEBBELS, F., u. J. S. HUXLEY: Proc. roy. Soc. Biol. **98**, 113 (1925). — GAYDA, T.: Arch. di Fisiol. **19**, 267 (1921).

<sup>3</sup> HAFNER, F.: Klin. Wschr. **1927**, 1932.

<sup>4</sup> ARON, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 215 (1928).

<sup>5</sup> ALLEN.

<sup>6</sup> GUDERNATSCH, J. F., B. ROMEIS u. C. C. SPEIDEL: Amer. J. Anat. **43**, 103 (1929).

<sup>7</sup> HAFNER.

Wenn man die Froscheier<sup>1</sup> in schilddrüsenhormonhaltige Lösungen bringt, so verläuft die Furchung der Eier und ihre Entwicklung im Blastula-Gastrula- und Neurulastadium wie bei unbehandelten Tieren. Erst im Stadium der Bildung der Extremitätenknospen tritt der erste Unterschied in Erscheinung: Der Darm wird reduziert. Die Empfindlichkeit gegen Schilddrüsenstoffe nimmt zu mit dem Alter der Kaulquappen<sup>2</sup>.

Über die wirksamen Mengen liegen folgende nähere Angaben vor: Wenn die Larven dauernd in den Lösungen gehalten werden, ist Jodthyreoglobulin<sup>3</sup> in der Konzentration 1:100 Millionen noch wirksam, Thyroxin<sup>4</sup> 1:100 Millionen macht — nach anfänglicher Anregung — eine leichte Hemmung des Wachstums und eine Beschleunigung der Metamorphose der Temporalarven; 1:1000 Millionen hat ebenfalls noch eine leichte, die Entwicklung beschleunigende Wirkung; 1:5000 Millionen scheint eine leichte fördernde Wirkung auszuüben. Bei Larven von *Bufo halophilus* lag die untere Grenze der Wirksamkeit des Thyroxins bei 1:200 Millionen<sup>5</sup>.

Da das Ausmaß der metamorphosebeschleunigenden Wirkung der Menge des zugeführten Schilddrüsenhormons proportional ist, eignen sich die Kaulquappen zur *biologischen Auswertung*. Entweder gibt man das Schilddrüsenpulver in abgewogenen Mengen als Zusatznahrung, oder man bringt die Tiere in eine hormonhaltige Lösung. Diese Proportionalität gilt jedoch nur unterhalb einer Grenzdosis; wird diese überschritten, so ist durch Änderung der Dosis kein für quantitative Bestimmungen verwertbares Resultat zu erzielen. Daß nach kurz anhaltender Einwirkung die morphologische Umwandlung in Gang kommt, wurde S. 80 näher ausgeführt. Die Intensität der Wirkung ist aber bei entsprechend niedrigen Konzentrationen um so größer, je länger die Larven der Einwirkung des Schilddrüsenhormones ausgesetzt werden. Die Vergleichsversuche müssen bei derselben Temperatur ausgeführt werden: Kälte vermindert den fördernden Einfluß der Schilddrüsenstoffe<sup>6</sup>; die Nahrung muß die gleiche sein: Eiweiß und besonders

---

<sup>1</sup> ROMEIS, B.: Z. exper. Med. 5, 99 (1917). — DEUTSCH, J.: Arch. Entw.mechan. 109, 110 (1927). — Siehe auch KOLLMANN, M.: C. r. Soc. Biol. Paris 82, 1009 (1919).

<sup>2</sup> KOSMIN u. RESNITSCHENKO. — KRICHEL. — ALLEN. — HYKES, O. O., u. J. WAGNER: C. r. Soc. Biol. Paris 113, 625 (1933).

<sup>3</sup> ROMEIS, B.: Z. exper. Med. 6, 101 (1918).

<sup>4</sup> HAFFNER. — ROMEIS, B.: Biochem. Z. 141, 121 (1923). — Siehe auch FONTÈS, G., u. M. ARON: C. r. Soc. Biol. Paris 102, 679 (1929).

<sup>5</sup> ALLEN, B. M.: Anat. Rec. 54, 45 (1932).

<sup>6</sup> LENHART, C. H.: J. of exper. Med. 22, 739 (1915). — HUXLEY, J. S.: Nature 1929, I, 712.

Kohlehydraternahrung hemmt ebenfalls die metamorphosebegünstigende Wirkung<sup>1</sup>.

Die Oxydationsprozesse der Larven werden nach Schilddrüsenzufuhr anfangs gesteigert<sup>2</sup>.

Auf erwachsene Frösche hat Thyroxin keine Wirkung: Das Gewicht, die Stärke der Oxydationsprozesse und der Glykogenbestand werden nicht beeinflußt<sup>3</sup>. Nach Vorbehandlung mit Thyroxin sind die Frösche (*Rana temporaria*) weniger empfindlich gegen Digitaliszubereitungen; die Strophanthinempfindlichkeit wird dagegen nicht verändert<sup>4</sup>. Auf das isolierte Froschherz haben erst starke Thyroxinlösungen (1:1000) eine geringe hemmende Wirkung<sup>5</sup>. Sie bewirken keine Zunahme der Empfindlichkeit gegen Adrenalin, Pilocarpin oder Acetylcholin. An den isolierten Herzen von Fröschen, welche mit Thyroxin vorbehandelt worden waren<sup>6</sup>, war die Empfindlichkeit gegen Digitoxin herabgesetzt.

Fortgesetzte Fütterung mit Schilddrüsenpulver führte bei *Rana Catesbiana*<sup>7</sup> zur Abnahme des Körpergewichts und zu Veränderungen der Magenmotilität.

Eine ähnliche Förderung der Metamorphose wie bei den Kaulquappen übt die Zufuhr des Schilddrüsenhormons bei Tritonenlarven aus<sup>8</sup>: Die Kiemenbüschel und der Schwanzsaum schwinden, der Rumpf wird schlanker, die alte Haut wird abgeworfen, die neue Haut nimmt beim Feuersalamander die gelb-schwarze Färbung an. Auf erwachsene Tritonen ist die Schilddrüsenverfütterung im allgemeinen wirkungslos<sup>9</sup>, doch verhindert sie die Rückbildung des Hochzeitskleides nach Ablauf der Brunstzeit der Männchen<sup>10</sup>.

Bekanntlich unterbleibt bei *Amblystoma punctatum* und *tigrinum* mancher Gegenden die Spontanmetamorphose. Die Tiere bleiben dauernd im Larvenstadium. LAUFBERGER wies 1913 bei BABÁK nach<sup>11</sup>, daß die Schilddrüsenzufuhr die Metamorphose der Axolotl zum Landtier herbeiführt. Nach der Verfütterung oder Injektion von Auszügen

<sup>1</sup> JARISCH, A.: Pflügers Arch. **179**, 159 (1920). — LENHART.

<sup>2</sup> ABELIN, I., u. N. SCHEINFINKEL: Pflügers Arch. **198**, 151 (1923).

<sup>3</sup> ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **219**, 588 (1928). — GAYDA, T.: Arch. di Fisiol. **20**, 209 (1922). — HUXLEY, J. S.: Quart J. exper. Physiol. **1923**, Suppl. 153. — HENSCHEL u. STEUBER.

<sup>4</sup> LENDLE, L.: Arch. f. exper. Path. **171**, 269, 1933.

<sup>5</sup> KALNINS, V.: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 802 (1928). — ABDERHALDEN u. WERTHEIMER. <sup>6</sup> LENDLE.

<sup>7</sup> WERTENBERGER, G. E.: Amer. J. Physiol. **104**, 624, 1933.

<sup>8</sup> GESSNER, O.: Arch. f. exper. Path. **113**, 237 (1926). — VIALLI, M., u. O. PANZERA: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **7**, 733 (1932).

<sup>9</sup> HUXLEY, J. S.: Proc. roy. Soc. Biol. **98**, 113 (1925).

<sup>10</sup> KOLLMANN, M., u. N. SCHEINFINKEL: C. r. Soc. Biol. Paris **82**, 793 (1919).

<sup>11</sup> BABÁK, E.: Zbl. Physiol. **27**, 536 (1914).

oder Thyroxinlösungen<sup>1</sup> schwinden die Kiemenbüschel, der Ruderschwanz wird zurückgebildet, der Kopf wird länger, die Augen gehen in Seitenstellung und treten vor (Exophthalmus), die Epidermis häutet sich häufiger, die Tiere bilden Lungen aus, sie werden kleiner und leichter, der Stoffwechsel wird gesteigert<sup>2</sup>, der Glykogengehalt der Leber nimmt ab, der Muskelstoffwechsel wird verändert<sup>3</sup>. Nach UHLENHUTH wird bei Axolotln dagegen die Umwandlung der Hautfarbe und das Durchbrechen der Beine im Gegensatz zu den bei Amphibien zu beobachtenden Veränderungen durch Schilddrüsenzufuhr nicht gefördert.

Die Empfindlichkeit der Axolotl ist sehr hoch<sup>4</sup>. Wenige Milligramm Thyreoideapulver auf ein Liter Wasser begünstigen die Metamorphose. Nach der intraperitonealen Injektion hat 0,001—0,003 mg Thyroxin schon einen erkennbaren Einfluß. 0,01 mg führen oft schon vollkommene Metamorphose herbei; von Thyreoidtrockenpulver sind 500—1000mal größere Mengen nötig. Die Zeit bis zur Metamorphosebeendigung ist von der Thyroxinmenge abhängig: Nach HAFFNER<sup>5</sup> ist die Umwandlung nach 3 $\gamma$  in 5—6 Wochen, nach 10 $\gamma$  in 24—27 Tagen, nach 100 $\gamma$  in 11—12 Tagen beendet (Gewicht der Tiere 20 g).

Der Axolotl eignet sich also zur Auswertung von schilddrüsenhormonhaltigem Material<sup>6</sup>.

Bei metamorphosierten Axolotln ist die Zufuhr von Schilddrüsenhormon ohne Wirkung auf die Gestalt; der Stoffwechsel wird gesteigert<sup>7</sup>. Die Kohlensäureabgabe wird bei Amblystoma-Larven und beim metamorphosierten Tier erhöht<sup>8</sup>.

Die Perennibranchiaten *Typhlomolge* und *Proteus* können durch Schilddrüsenwirkung nicht zur Metamorphose gebracht wer-

<sup>1</sup> Siehe bei UHLENHUTH, E.: J. gen. Physiol. **1**, 525 (1919). — JENSEN, C. O.: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 391 (1921). — HART, C.: Pflügers Arch. **196**, 127 (1922). — HUXLEY, J. S., u. L. T. HOGGEN: Proc. roy. Soc. Biol. **93**, 36 (1922). — HUXLEY, J. S.: Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Suppl. 153. — ZAWADOWSKY, B. M., u. E. V. ZAWADOWSKY: Endocrinology **10**, 550 (1926). — Ders. u. Mitarb.: Pflügers Arch. **217**, 198 (1927). — Z. exper. Med. **62**, 27 (1928). — Endocrinology **1**, 167 (1928). — BLACHER, L. J.: Trans. Lab. exp. Biol. Zoopark Moscow **3**, 79 (1927).

<sup>2</sup> BELEHRADEK, J., u. J. S. HUXLEY: J. of Physiol. **64**, 267 (1927).

<sup>3</sup> WINOKUROFF, S., u. S. EPSTEIN: Z. exp. Med. **79**, 747 (1931).

<sup>4</sup> ZAWADOWSKY u. Mitarb. — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. **63**, 557 (1928). — LEWIT, S. G., u. Mitarb.: Ebenda **71**, 506 (1930).

<sup>5</sup> HAFFNER, F.: Klin. Wschr. **1927**, 1932.

<sup>6</sup> SCHMIT-JENSEN nach HAFFNER, F., u. T. KOMIYAMA: Arch. f. exper. Path. **107**, 69 (1925). — ZAWADOWSKY u. Mitarb. — ASIMOFF, G., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **76**, 380, 390, 409 (1931).

<sup>7</sup> BELEHRADEK u. HUXLEY. — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **219**, 588 (1928).

<sup>8</sup> NAGEL, A.: Arch. f. exper. Path. **120**, 1 (1927).

den<sup>1</sup>, obwohl sie eine Schilddrüse besitzen. Diese Larven haben die Fähigkeit verloren, auf den Reiz des Schilddrüsenhormons hin zu metamorphosieren. Bei dem Molch *Triturus viridescens*<sup>2</sup>, der Kiemen oder Kiemenstümpfe besitzt, gelang es nicht, durch homoplastische Implantation von Schilddrüsen die Kiemen oder die Kiemenreste zur Rückbildung zu bringen, obgleich nach der Implantation zahlreiche Häutungen auftraten. VAN SLYKE<sup>3</sup> fand jedoch, daß Injektionen von Schilddrüsenaufschwemmungen zum Verschwinden der Kiemen oder der Kiemenstümpfe führten, wenn die Tiere bei einer Temperatur von 12—17° C gehalten wurden; bei einer Temperatur von 6—10° dagegen war die Schilddrüsenzufuhr wirkungslos.

Über die Beeinflussung der Wirkung der Schilddrüsenstoffe auf die Metamorphose der Anuren und Amblystomen durch andere Stoffe liegen folgende Beobachtungen vor: Phosphate wirken hemmend<sup>4</sup>; auch zweiwertiges und dreiwertiges Eisen schwächt die Entwicklungsbeschleunigung ab<sup>5</sup>. Calcium und Kalium haben in Konzentrationen bis zu 0,1% in der umgebenden Flüssigkeit keine sichere Wirkung<sup>6</sup>. Acetylcholin und weniger stark Cholin, Pilocarpin und Muscarin vermindern die Schilddrüsenwirkung, Ergotamin und Atropin fördern sie<sup>7</sup>. Synthalin hat eine sehr ausgesprochene hemmende Wirkung<sup>8</sup>.

Äthylalkohol<sup>9</sup> wirkt hemmend, aber in Urethandauernarkose ist das Schilddrüsenhormon nicht unwirksam<sup>10</sup>. Blausäure ist ohne hemmende Wirkung, sie ist aber bei schilddrüsenbehandelten Kaulquappen und Axolotln viel giftiger<sup>11</sup>.

Bestrahltes Ergosterin begünstigt die Wirkung der Schilddrüsenstoffe auf die Metamorphose der Amphibienlarven<sup>12</sup>.

<sup>1</sup> SWINGLE, W. W.: J. of exper. Zool. **36**, 397 (1922). — HUXLEY, J. S., u. L. T. HOGBEN: Proc. roy. Soc. Biol. **93**, 36 (1922). — JENSEN nach HUXLEY, J. S.: Ebenda **98**, 113 (1925). — SACHS, W. B.: Zool. Anz. **88**, 312 (1930).

<sup>2</sup> MORGAN, A. H., u. S. C. SONDHEIM: Anat. Rec. **52**, 7 (1932).

<sup>3</sup> VAN SLYKE, E.: Physiologic. Zool. **5**, 555 (1932).

<sup>4</sup> ABELIN, J.: Klin. Wschr. **1923**, 1650.

<sup>5</sup> GESSNER, O.: Z. exper. Med. **82**, 357 (1932).

<sup>6</sup> ZONDEK, H., u. T. REITER: Klin. Wschr. **1923**, 1344. — Dies.: Z. klin. Med. **99**, 139 (1924). — KOSMIN, N. P., u. M. S. RESNITSCHENKO: Trans. Lab. exp. Biol. Zoopark Moscow **3**, 25 (1927). — GESSNER.

<sup>7</sup> GESSNER, W.: Z. Biol. **86**, 67 (1927). — GESSNER, O.: Ebenda **87**, 228 (1928).

<sup>8</sup> GESSNER, O.: Arch. f. exper. Path. **127**, 223 (1928).

<sup>9</sup> GESSNER, O.: Z. Biol. **87**, 228 (1928). — HUXLEY.

<sup>10</sup> HUXLEY, J. S.: Proc. roy. Soc. London B. **98**, 113 (1925).

<sup>11</sup> HAFFNER, F.: Klin. Wschr. **1927**, 1932. — Siehe dagegen HUXLEY.

<sup>12</sup> GESSNER, O.: Z. Biol. **92**, 436 (1932).



Über den Einfluß des Serums thyreoidektomierter Tiere, des Anti-thyreoidins, siehe S. 66 u. 67.

Bei jungen *Fischen*<sup>1</sup> (Forelle) traten krampfartige Erscheinungen auf, wenn zu dem Wasser, in welchem die Tiere beobachtet wurden, Thyroxin zugesetzt wurde. Die Natur dieser Wirkung ist unbekannt. Bei Karpfenarten (*Carassius auratus* und *carassius*)<sup>2</sup> verursachte die fortgesetzte Schilddrüsenfütterung in der ersten Zeit eine Expansion der Melanophoren, nach 3—4 Wochen kam es zu deutlicher Depigmentierung.

### C. Vögel<sup>3</sup>.

**1. Schilddrüsenentfernung.** Schilddrüsenentfernungen sind bei Vögeln selten ausgeführt worden. Junge *Hühner* bleiben nach Herausnahme der Schilddrüse im Wachstum zurück<sup>4</sup>. Junge *Gänse* wachsen nach der Entfernung viel langsamer, der Flaum der Tiere wird verspätet durch Federn ersetzt<sup>5</sup>.

Erwachsene Hühnervögel neigen nach der Thyreoidektomie dazu, hahnenfedrig zu werden. Dies zeigt sich nach der Mauser sowohl bei Hennen als auch bei normalerweise hennenfedrigen Hähnen<sup>6</sup>. Ausgerupfte Federn wuchsen beim schilddrüsenlosen Hahn mangelhaft nach<sup>7</sup>. Bei einem Hahn blieb nach der Thyreoidektomie die Mauser aus<sup>8</sup>.

**2. Zufuhr von Schilddrüsenhormon.** Ob die *Schilddrüsenzufuhr* die Wachstumshemmung nach Schilddrüsenentfernung, wie zu vermuten ist<sup>9</sup>, ausgleichen kann, ist nicht untersucht worden. Auf die Entwicklung der Hühnerembryonen ist die Einspritzung von Thyroxin unter die Schale der seit drei Tagen bebrüteten Eier ohne Einfluß bis auf eine Verminderung der Größe der Embryonen<sup>10</sup>.

Bei normalen jungen Vögeln (Enten, Hühnchen) wirkt die Schilddrüsenfütterung hemmend auf die Gewichtszunahme<sup>11</sup>.

<sup>1</sup> HERZFELD, E., u. Mitarb.: Klin. Wschr. 1931, 1908; 1932, 1432. — Siehe auch ders.: Ebenda 1931, 788.

<sup>2</sup> BLACHER.

<sup>3</sup> Siehe auch KRÍŽENECKÝ, J., in E. MANGOLD: Handb. Ernähr. u. Stoffw. landw. Nutztiere 4, 553 (1932).

<sup>4</sup> GREENWOOD, A. W., u. J. S. S. BLYTH: Proc. roy. Soc. Edinburgh 49, 313 (1929). — SCHWARZ, E.: Arch. Entw.mechan. 123, 1 (1930).

<sup>5</sup> PARHON, C. I., u. C. PARHON: C. r. Soc. Biol. Paris 89, 683 (1923); 91, 765 (1927).

<sup>6</sup> CREW, F. A. E.: Arch. Geflügelkde 1, 234 (1927). — GREENWOOD, A. W., u. J. S. S. BLYTH: Proc. roy. Soc. Edinburgh 49, 313 (1929). — SCHWARZ: Züchter 1931, 264. — Siehe auch ZAWADOWSKY, M. M.: Trans. Lab. exp. Biol. Zoopark Moscow 5, 151 (1929).

<sup>7</sup> SCHWARZ. <sup>8</sup> CREW, F. A. E.: Vet. J. 82, 460 (1926).

<sup>9</sup> KRÍŽENECKÝ, J.: C. r. Soc. Biol. Paris 97, 1749 (1927).

<sup>10</sup> GREENWOOD, A. W., u. A. C. CHAUDHURI: Brit. J. exper. Biol. 5, 378 (1928). — OHNISHI, Y.: Fol. endocrin. jap. 7, 168 (1931).

<sup>11</sup> WINTERITZ, M. C.: J. Hopk. Hosp. Rep. 68, 21 (1919). — PARHON,

Erwachsene Vögel vertragen sehr große Mengen oral zugeführter Schilddrüse<sup>1</sup>, selbst 50 g auf einmal wirken beim *Huhn* nicht sicher tödlich. Wenn täglich 1 mg Thyroxin verfüttert wird, so tritt unter Abmagerung nach 22 Tagen der Tod ein<sup>2</sup>. Tägliche Fütterung von 0,1 g Schilddrüsenpulver hat bei normalen *Tauben* nur ausnahmsweise eine Abnahme des Körpergewichtes zur Folge<sup>3</sup>. STOLAND<sup>4</sup> fütterte Tauben 17 Tage lang täglich mit 0,33 g, dann 45 Tage lang mit 0,66 g und schließlich 28 Tage mit 1,0 g trockener Schilddrüse; dadurch trat zwar ein erheblicher Gewichtsverlust, aber nicht der Tod ein. Außer der Abmagerung — Tauben verlieren etwa ein Drittel ihres Gewichtes<sup>5</sup> — kommt es bei länger dauernder Schilddrüsenfütterung zu vermehrter Reizbarkeit, zu Koordinationsstörungen, zu Tremor und Krämpfen<sup>6</sup>. Nach CARLSON und Mitarbeitern<sup>7</sup> wirkt bei Tauben die tägliche Zufuhr von 1,0 g trockener Schilddrüse in 8—28 Tagen nach sehr starkem Gewichtsverlust tödlich. Bei Tauben, Hühnern und Enten wurden außerdem Diarrhöe und Depression, aber keine Erregungszustände beobachtet. Bei der Sektion fand sich eine Hyperämie der inneren Organe, besonders des Darmes.

Die Keimdrüsen werden durch Zufuhr kleinerer Mengen des Schilddrüsenhormons beim jungen Huhn in ihrer Ausbildung gefördert<sup>8</sup>; die Legetätigkeit erwachsener Hühner wird nicht beeinflusst<sup>9</sup>; alte Hennen können unter der Wirkung fortgesetzt dargereicherter kleiner Schilddrüsenangaben eine erhöhte Legetätigkeit entfalten<sup>10</sup>. Durch größere Mengen werden dagegen die Keimdrüsen beim jungen und beim aus-

C. I., u. C. PARHON: C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 683 (1923); **91**, 765 (1927). — KRÍŽENECKÝ, J.: Z. wiss. Biol. **107**, 583 (1926).

<sup>1</sup> PARHON u. PARHON. — ZAWADOWSKY, B. M., u. Mitarb. und ZAWADOWSKY, M. M., u. Mitarb.: zit. S. 101 u. 102. — MARTIN, J. H.: Biol. Bull. **56**, 375 (1929). — BRALIS, A.: Acta zool. (Stockh.) **11**, 263 (1930). — Siehe auch HUTT, F. B.: J. of exper. Biol. **7**, 1 (1930).

<sup>2</sup> SAINTON, P., u. H. SIMONNET: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 773 (1933).

<sup>3</sup> POPOW, N. A., u. A. A. KUDRJAWZEW: Pflügers Arch. **223**, 329 (1929). — Siehe auch SAINTON, P., u. H. SIMONNET: Endokrinol. **8**, 360 (1931). — LARIONOV, W. TH., u. Mitarb.: Z. vergl. Physiol. **15**, 412 (1931). — Dieselb.: Biol. Zbl. **51**, 593 (1931).

<sup>4</sup> STOLAND, O. O.: Amer. J. Physiol. **30**, 37 (1912).

<sup>5</sup> KRÍŽENECKÝ, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1031 (1928).

<sup>6</sup> ZAWADOWSKY, B. M.: Z. wiss. Biol. **107**, 329 (1926). — Siehe auch PODHRADSKY, J.: Ebenda **107**, 407 (1926). — Ders. u. Mitarb.: Z. vergl. Physiol. **9**, 113 (1929). — KRÍŽENECKÝ, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1031 (1928).

<sup>7</sup> CARLSON, A. J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **30**, 129 (1912).

<sup>8</sup> PIGHINI, B.: Nach Ber. Physiol. **38**, 719 (1927).

<sup>9</sup> COLE, L. J., u. F. B. HUTT: Poultry Science **7**, 60 (1928).

<sup>10</sup> CREW, F. A. E.: Proc. roy. Soc. Edinburgh **45**, 252 (1925). — ZAWADOWSKY, B., u. Mitarb.: Arch. Entw.mechan. **113**, 419 (1928).

gewachsenen Tier geschädigt<sup>1</sup>. Die Eierstöcke der Hühner entarten, so daß 1—12 Monate darauf keine Eier gelegt werden. Die Hoden der Hähne verkümmern. Wie groß der Anteil der unmittelbaren Beeinflussung der Geschlechtsdrüsen durch das Schilddrüsenhormon ist und wie stark die Entartung durch die Allgemeinerscheinungen, infolge der Überschwemmung des Körpers mit Schilddrüsenstoffen, bedingt wird, ist nicht entschieden.

Bei dezerebrierten Tauben und Hühnchen wirkt die fortgesetzte Schilddrüsenfütterung stärker und führt rascher zum Tode als bei normalen Vögeln<sup>2</sup>.

Außer den erwähnten Wirkungen hat die Schilddrüsenzufuhr einen Einfluß auf das *Federkleid*. Das Erscheinen der Flaumfedern tritt bei jungen Vögeln verfrüht ein — schon 10—12 Tage nach der Injektion von Schilddrüsenauszug. Auch die endgültige Befiederung erfolgt früher<sup>3</sup>.

Bei Hähnen und männlichen Fasanen bewirkt die Schilddrüsenfütterung, daß das Gefieder dem weiblichen ähnlich wird. Diese Umwandlung bleibt nach der Kastration aus<sup>4</sup>.

Das Wachstum der nach der Mauserung gebildeten Federn wird durch das Schilddrüsenhormon gefördert; auch die Regeneration ausgerupfter Federn wird beschleunigt<sup>5</sup>. Nach KUHN erteilt das Schilddrüsenhormon den Federpapillen einen direkten Impuls zur Federneubildung, der die Tätigkeit der Papille stärker anregt als z. B. das Rupfen. Aber nur unter besonderen Bedingungen — z. B. nach einer Periode unzureichender Ernährung durch B-Vitaminmangel — kann

<sup>1</sup> VERMEULEN, H. A.: Arch. néerl. Physiol. **13**, 603 (1928). — ZAWADOWSKY, B. M., u. Mitarb.: Arch. Entw.mechan. **113**, 419 (1928).

<sup>2</sup> POPOW u. KUDRJAWZEW. — JEDŁOWSKI, P.: Arch. del. Istit. Biochim. ital. **4**, 9 (1932).

<sup>3</sup> WILLIER, B. H.: Amer. J. Anat. **33**, 67 (1924). — TORREY, H. B., u. B. HORNING: Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole **49**, 275 (1925). — KŘÍŽENECKÝ, J.: Arch. Entw.mechan. **107**, 583 (1926). — Ders. u. M. NEVALONNYJ: Ebenda **112**, 594 (1927). — CHAMPY, CH., u. J. MORITA: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1116 (1928).

<sup>4</sup> TORREY, H. B., u. B. HORNING: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **19**, 275 (1921). — HUTT, F. B.: J. of exper. Biol. **7**, 1 (1930). — Siehe auch ZAWADOWSKY, M. M.: Endokrinol. **5**, 353 (1929). — Ders. u. L. J. BELKIN: Trans. Lab. exp. Biol. Zoopark Moscow **5**, 140 (1929). — LARIONOV, W. TH., u. E. W. DIMITRIEWA: Arch. Gefl.kde. **5**, 102 (1931).

<sup>5</sup> COLE, L. J., u. D. H. REID: J. agricult. Res. **29**, 285 (1924). — ZAWADOWSKY, B. M., u. Mitarb.: Arch. Entw.mechan. **113**, 323 u. 582 (1928). — KUHN, O.: Züchtungskde **4**, 521 (1929). — SCHWARZ, E.: Arch. Entw.mechan. **123**, 1 (1930). — LARIONOV, W. TH., u. N. KUSMINA: Biol. Zbl. **51**, 81 (1931). — LARIONOV, W. TH., Arch. Entw.mechan. **124**, 54 (1931). — KUHN, O.: Arch. Entw.mechan. **127**, 456 (1932). — LARIONOV, W. TH., u. Mitarb.: Endokrinol. **12**, 416 (1933).

Schilddrüsenzufuhr vor Vollendung der in Bildung begriffenen Feder die Bildung einer neuen Feder veranlassen.

Nach ZAWADOWSKY und anderen<sup>1</sup> tritt außerdem beim Huhn und bei anderen Vogelarten nach einmaliger Darreichung von großen Mengen



Abb. 16. Huhn. Wirkung der Schilddrüsenzufuhr auf das Gefieder. Einmalige Gabe von 20 g trockener Schilddrüse. (B. M. Zawadowsky.)

Schilddrüse (3—5—10 g Trockenpulver und mehr beim Huhn; 2 g bei der Taube) oder bei wiederholter Gabe kleinerer Mengen (0,5—1,0 g täglich beim Huhn; 0,015—0,1 g bei der Taube) nach Ablauf von einer bis zwei Wochen eine Mauserung ein. Die Reihenfolge des Federwechsels entspricht bei Tauben der natürlichen Mauser<sup>2</sup>. Die verlorengegangenen Federn werden im Verlauf der nächsten Wochen durch neue ersetzt, die bei Hühnern und einigen anderen Vogelarten (aber nicht bei allen Arten) pigmentlos sind. Die Injektion von einigen Milligramm Thyroxin wirkt ebenso wie die Schilddrüsenverfütterung.

Nach einer künstlichen Mauser durch Schilddrüsenzufuhr ist ein Abwerfen des neugebildeten Gefieders durch eine zweite Schilddrüsen-gabe schwerer auszulösen. 33 Tage nach der Mauser war z. B. bei Tauben die Dosis von 3—4,5 g Schilddrüsenpulver, welche eine starke Mauser bewirkt hatte, noch unwirksam; nach 55 Tagen war der Federausfall auf die gleichgroße Dosis deutlich aber erheblich geringer als bei der ersten Schilddrüsenfütterung<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> PARHON, C. I., u. C. PARHON: C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 683 (1923). — GIACOMINI, E.: Rep. Second Worlds Poultry Congress **1924**, 45. — TORREY, H. B.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 536 (1926). — PODHRADSKÝ, J.: Arch. Entw.mechan. **107**, 407 (1926). — TORREY u. HORNING. — ZAWADOWSKY, B. M.: Endocrinology **9**, 125 u. 232 (1925). — Ders.: Arch. Entw.mechan. **107**, 329 (1926). — Ders. u. M. ROCHLIN: Arch. Entw.mechan. **109**, 188 (1927). — Ders. u. A. A. TITAJEV: Arch. Entw.mechan. **113**, 582 (1928). — ZAWADOWSKY, M. M.: Endokrinol. **5**, 353 (1929). — KŘÍŽENECKÝ, J.: Z. wiss. Biol. **107**, 583 (1926). — Ders.: Z. vergl. Physiol. **8**, 477 (1928). — Ders. u. M. NEVALONNYJ: Arch. Entw.mechan. **112**, 594 (1927). — NEVALONNYJ, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1745 (1927). — MARTIN, J. H.: Biol. Bull. **56**, 375 (1929). — SAINTON, P., u. H. SIMONNET: Ann. de Dermat. **1**, 1257 (1930). — Dies.: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 344 (1931). — HUTT. — KUHN. — LARIONOV, W. TH., u. Mitarb.: Biol. Zbl. **51**, 81, 593 (1931). — Dies.: Z. vergl. Physiol. **15**, 412 (1931). — WOITKEWITSCH, A. A., u. B. G. NOWIKOW: Biol. Zbl. **53**, 67 (1933).

<sup>2</sup> KUHN. — LARIONOV, W. TH., u. N. KUSMINA: Biol. Ztbl. **51**, 593 (1931).

<sup>3</sup> WOITKEWITSCH, A. A.: Biol. Zbl. **53**, 115 (1933).

Besonders widerstandsfähig gegenüber der Schilddrüsenwirkung in bezug auf Mauserung und Pigmentveränderung scheinen die fleischfressenden Vögel (*Strigidae*, *Falconidae*, *Ardeidae*, *Corvidae*) zu sein<sup>1</sup>.

Bei verschiedenen Hühnerarten wird nach Schilddrüsentransplantation und Schilddrüsenfütterung und nach Thyroxininjektion ein schwarzes Pigment, vor allem in den Rücken-, Brust- und Halsfedern, vermehrt abgelagert<sup>2</sup>. Nach ZAWADOWSKY wird diese Pigmentvermehrung durch kleine Hormonmengen bedingt, während größere Dosen zu einer Depigmentierung führen. Beim Leghornkapaun konnte eine mehrere Tage anhaltende Ablagerung des schwarzen Farbstoffes im basalen Teil der regenerierenden Rückenfeder auch durch einmalige Injektion von Thyroxin oder Thyreoglobulin erzielt werden<sup>3</sup>. Die Bedingungen der Pigmentveränderungen und die Natur der Federpigmentierung sind noch nicht geklärt. Insbesondere bedarf ihre Beziehung zur Funktion der Geschlechtsdrüsen noch weiterer Untersuchung.

#### D. Säugetiere.

##### a) Wirkung auf das Wachstum und die Ausbildung der Organe.

**1. Schilddrüsenentfernung.** Der Grad der Wachstumshemmung, die nach der Entfernung der Schilddrüse in jugendlichem Alter bei Säugetieren eintritt, ist in den einzelnen Versuchen sehr verschieden stark gewesen. Vermutlich wurde in vielen Fällen akzessorisches Schilddrüsenewebe zurückgelassen und vermutlich verminderte in diesen Fällen dieses kompensatorisch hypertrophierende Gewebe den hemmenden Einfluß der Thyreoidektomie auf Wachstum und Entwicklung.

In vielen Versuchen<sup>4</sup>, so besonders in denen von HOFMEISTER, GLEY,

<sup>1</sup> ZAWADOWSKY u. ROCHLIN. — BRALIS, A.: Acta zool. (Stockh.) **11**, 263 (1930). — LARIONOV, W. TH., u. N. KUSMINA: Biol. Zbl. **51**, 81 (1931).

<sup>2</sup> CREW, F. A. E., u. J. S. HUXLEY: Vet. J. **79**, 343 (1923). — COLE, L. J., u. D. H. REID: J. agricult. Res. **29**, 285 (1924). — ZAWADOWSKY, M. M., u. BELKIN. — MARTIN. — SCHWARZ, E.: Arch. Entw.mechan. **123**, 1 (1930) (Lit.!). — JUHN, M., u. B. O. BARNES Amer. J. Physiol. **98**, 463 (1931). — ZAWADOWSKY, B.: Endokrinol. **10**, 23 (1932).

<sup>3</sup> JUHN u. BARNES.

<sup>4</sup> HORSLEY, V.: Internat. Beitr. wiss. Med. Festschr. Virchow **1**, 369 (1891) (Affe). — HOFMEISTER, F.: Fortschr. Med. **10**, 121 (1892) (Kaninchen). — MOUSSU, M. G.: C. r. Soc. Biol. Paris **44**, 271 (1892) (Pferd, Ziege, Schwein). — Ders.: C. r. Soc. Biol. Paris **44**, 972 (1892) (Kaninchen, Ziege, Schwein). — GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **44**, 666 (1892) (Kaninchen). — Ders.: C. r. Soc. Biol. Paris **46**, 453 (1894) (Ziege). — v. EISELSBERG, A.: Arch. klin. Chir. **49**, 207 (1895) (Ziege, Schwein). — STEINLEIN, M.: Arch. klin. Chir. **60**, 247 (1899) (Kaninchen). — HAUSHALTER, P., u. P. JEANDELIZE: C. r. Soc. Biol. Paris **54**, 597 u. 600 (1902) (Schaf, Kaninchen, Katze). — LANZ, O.: Arch. klin. Chir. **74**, 882 (1904) (Ziege, Hund). — HAGEN-

HAUSHALTER und JEANDELIZE, BASINGER, LIDELL und SIMPSON, BIEDL an Kaninchen, Schafen, Ziegen, Schweinen, Hunden, Katzen zeigte sich nach der Entfernung der Schilddrüsen bald nach der Geburt eine

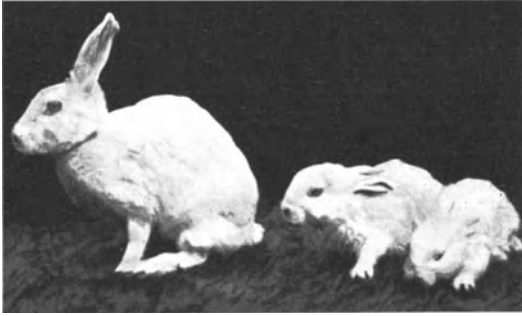


Abb. 17. Kaninchen. Thyreoidektomie. Normales Kontrollkaninchen und zwei Kretins vom gleichen Wurf. Alter 12 Wochen. Gewicht des Kontrolltieres 1630 Gramm; Gewicht der Kretins 840 bzw. 760 Gramm. (Basinger.)

außerordentlich starke Hemmung des Skelettwachstums. Nach Abschluß der Wachstumsperiode haben die Tiere oft weniger als das halbe Gewicht der Kontrolltiere des gleichen Wurfs. Der monatliche Gewichtszuwachs beträgt dann nur bis 0,1 des Normalbetrages (vgl. Abb. 17). Die beigegebene Tabelle 15 S. 105

bringt einige Beispiele über die Stärke der Wachstumshemmung. Die Ursache der Hemmung der *Skeletausbildung*<sup>1</sup> ist die starke

BACH, E.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **18**, 329 (1908) (Katze). — MASSAGLIA, A.: Arch. ital de Biol. (Pisa) **49**, 343 (1908) (Hunde). — PICK, E. P., u. F. PINELES: Z. exper. Path. u. Ther. **7**, 518 (1910) (Ziege). — KRANZ, P.: Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **30**, 1 (1912) (Kaninchen, Schwein). — SONNE, C.: Z. klin. Med. **80**, 229 (1914) (Ziege, Pferd). — SIMPSON, S.: Quart. J. exper. Physiol. **14**, 161, 185, 199 (1914) u. 1923, Suppl. 218 (Schaf). — BASINGER, H. R.: Arch. int. Med. **17**, 260 (1916) (Kaninchen). — BIEDL, A.: Inn. Sekr. 3. Aufl. **1**, 185 (1916) (Hund, Katze). — PALMER, C. C.: Amer. J. Physiol. **42**, 572 (1917) (Schwein). — ISENSCHMID, R.: Frankf. Z. Path. **21**, 321 (1918) (Katze). — HOUSSAY, B. A., u. H. HUG: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 1242 (1920) (Pferd). — HUG, H.: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 953 (1921). — DOTT, N. M.: Quart. J. exper. Physiol. **13**, 241 (1923) (Hund). — HAMMETT, F. S.: Amer. J. Physiol. **70**, 259 (1924) (Ratten). — Ders.: Amer. J. Physiol. **76**, 69 (1926) (Ratten). — Ders.: Endocrinology **10**, 29 (1926) (Ratten). — Ders.: Endokrinol. **5**, 81 (1929) (Ratten). — LIDELL, H. S., u. S. SIMPSON: Amer. J. Physiol. **72**, 56 (1925) (Schaf, Ziege). — CAYLOR, H. C., u. C. F. SCHLOTTHAUER, Amer. J. Physiol. **79**, 141 (1926); **89**, 596 (1929) (Schwein). — SMITH, PH. E., u. Mitarb.: Amer. J. Path. **3**, 669 (1927) (Ratte). — DYE, J. A., u. G. H. MAUGHAN: Amer. J. Anat. **44**, 331 (1929) (Hunde). — MARSTON, H. R., u. A. W. PEIRCE: Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **10**, 203 (1932) (Schaf). — MAY, R. M.: Ann. de Physiol. **8**, 336 (1932) (Ratte) u. a.

<sup>1</sup> v. EISELSBERG. — BIEDL. — HOFMEISTER. — Ders. u. HAGENBACH, E.: Beitr. klin. Chir. **11**, 441 (1894). — STEINLEIN. — DIETERLE, TH.: Virchows Arch. **184**, 56 (1906). — STOCCADA, F.: Beitr. path. Anat. **61**, 450 (1916). — BASINGER. — GOLDBERG, S. A.: Quart. J. exper. Physiol. **17**, 15 (1917). — Ders. u. S. SIMPSON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 132 (1925). — HAMMETT, F. S.: J. exper. Zool. **47**, 95 (1927); **39**, 465 (1924). — DOTT

Tabelle 15.

Untersucher	Tierart	Alter zur Zeit der Operation	Körpergewicht		
			im Alter von	1. der operierten Tiere kg	2. der Kontrolltiere kg
V. EISELSBERG	Schaf	7 Tage	7 Monate	10 u. 14	35
	Ziege	3 Wochen	fast 5 Monate	9½ u. 10	20*
	Schwein	4 Wochen	10 Monate	36	50
HAUSHALTER u. JEANDELIZE	Schaf	7 Tage	etwa 1 Jahr	18¼	34½*
	Kaninchen	6 Tage	2 Mon. 3 Tage	0,76	1,39*
	Katze	6 Wochen	etwa 10 Wochen	0,65	0,88*
			etwa 12 Wochen	0,85	1,17
			etwa 20 Wochen	0,99	2,36
LIDELL u. SIMPSON	Schaf	6 Wochen	3 Jahre 5 Mon.	i. D. 35½	i. D. 80½*
	„	3 Monate	2 Jahre 5 Mon.	34½	66*
	Ziege	20 Tage	1 Jahr 7 Mon.	i. D. 15	i. D. 38½*
HUG . . . . .	Kalb	2 bzw. 3 Mon.	15 Monate	228—305	i. D. 380
MOUSSU . . . . .	Kaninchen	3 Monate	ca. 7 Monate	0,85	1,6 u. 1,9
SMITH u. Mitarb.	Ratte	6 Wochen	17 Wochen	0,13 u. 0,17	0,224

\* = zwei oder mehrere Tiere eines Wurfes.

Hemmung des enchondralen Knochenaufbaues und der Knochenbildung im Epiphysenknorpel. Dagegen wird die subperiostale Knochenbildung wenig oder gar nicht beeinflusst. An den langen Röhrenknochen, die eine plumpe Form annehmen, sind die Veränderungen besonders ausgesprochen. Die Vorgänge in der Epiphysenscheibe ähneln denen bei Rachitis (Chondrodystrophia thyreopriva von HOFMEISTER). Im Gegensatz zu HOFMEISTER, der die Störungen hauptsächlich in die Knorpelsubstanz verlegt, nehmen DIETERLE und STOCCADA, die an jungen Katzen und Kaninchen experimentierten, an, daß das knochenbildende Gewebe in erster Linie betroffen ist.

Die Knochen sind leicht zerbrechlich. Die Heilung von Frakturen<sup>1</sup> ist bei schilddrüsenlosen Tieren sehr verzögert. Sowohl die Knochenbildung wie die spätere Knochenrückbildung sind gehemmt; die Callusmasse bleibt klein und knochensubstanzarm. (Neuerdings bezieht OGAWA<sup>2</sup> diese Hemmung auf die Mitentfernung von Parathyreoidgewebe — ob mit Recht, erscheint sehr fraglich.)

Der Schädel des schilddrüsenlosen Tieres ist kleiner, runder, die Nasenwurzel ist eingezogen, das Stirnbein ist vorgewölbt. Das Becken behält die jugendliche Form. Die Wirbelsäule bleibt kürzer.

— KUNDE, M. M., u. A. J. CARLSON: Amer. J. Physiol. **82**, 630 (1927). — KUNDE, M. M., u. L. A. WILLIAMS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 631 (1927). — Amer. J. Physiol. **83**, 245 (1927). — DYE u. MAUGHAN u. a.

<sup>1</sup> STEINLEIN, M.: Arch. klin. Chir. **60**, 247 (1899). — BAYON, nach KRANZ, P.: Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **30**, 1 (1912). — Weit. Lit. bei BIRCHER, E.: Arch. klin. Chir. **91**, 554 (1910). — FURUKAWA, T.: Jap. J. med. Sci., Trans. IV. Pharmacol. **4**, 60 (1930).

<sup>2</sup> OGAWA, SH.: Arch. f. exper. Path. **109**, 83 (1925) (Lit.).

Die von thyreoidektomierten Kaninchen geworfenen Jungen sind trotz stark verlängerter Tragzeit verhältnismäßig klein. Die Verknocherung des Skelets ist im Rückstand<sup>1</sup>.

Die Zähne<sup>2</sup> schilddrüsenloser Tiere bleiben kleiner und sind brüchig; sie zeigen eine feine Riffelung. Zahnwechsel und Regeneration nach Resektion sind verzögert. Schmelz und Dentin haben im regenerierten Zahn eine abnorme Beschaffenheit.

Das für die Hypothyreose beim Menschen so typische *Hautmyxödem* wurde bei thyreoidektomierten Säugetieren sehr oft vermißt<sup>3</sup>. Aber in einigen Versuchen, in denen die Tiere lange Zeit hindurch beobachtet wurden, trat zweifellos eine dem Myxödem des Menschen vergleichbare Verdickung der Haut auf. Sie war meist am Nacken und im Gesicht am stärksten<sup>4</sup>. Beim schilddrüsenlosen Schwein wird die Ausbildung eines Myxödems durch Eiweißreichtum der Nahrung sehr begünstigt<sup>5</sup>.

Infolge einer derben Schwellung der Luftröhrenschleimhaut kann bei thyreoidektomierten Tieren die Stimme rau und heiser werden<sup>6</sup>.

Die Haut thyreoidektomierter Tiere neigt zu Erkrankungen. Bei athyreotischen Meerschweinchen ist die Vernarbung von Wunden verlangsamt<sup>7</sup>.

Die *Hornausbildung*<sup>8</sup> ist bei schilddrüsenlosen Ziegen und Widdern gehemmt.

Das *Haarkleid*<sup>9</sup> der schilddrüsenlosen Säugetiere wird rau und struppig, die Haare sind oft länger, sie werden brüchig und können leicht ausgezogen werden. Entfernte Haare werden schlecht ersetzt. Die Menge der von thyreoidektomierten Schafen gelieferten Wolle ist viel stärker vermindert als dem Zurückbleiben des Körpergewichtes

<sup>1</sup> UKITA, T.: Acta Scholae med. Kioto **3**, 287 (1919).

<sup>2</sup> KRANZ, P.: Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **30**, 1 (1912). — HOUSSAY, B. A., u. H. HUG: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 1242 (1920). — IKUTA, N.: Acta medicin. Keijo **11**, 35 (1928). — BIEDL, A.: Inn. Sekr. 3. Aufl. I, S. 187, 1916.

<sup>3</sup> Siehe z. B.: VINCENT, S., u. W. A. JOLLY: J. of Physiol. **32**, 65 (1905); **34**, 295 (1906). — BLUMREICH, L., u. M. JACOBY: Arch. f. Physiol. **64**, 1 (1896).

<sup>4</sup> HOFMEISTER. — BASINGER. — MURRAY, G. R.: Brit. med. J. **25**, 204 (1896). — PICK u. PINELES. — GOLDBERG. — MOUSSU, M. G.: C. r. Soc. Biol. Paris **44**, 271 (1892). — CAYLOR u. SCHLOTTHAUER. — KRANZ. — MASSAGLIA. — EDMUNDS, W. E.: J. of Path. **3**, 492 (1896). — HAUSHALTER u. JEANDELIZE. — SONNE. — SIMPSON. — SCHLAGENHAUFER, I., u. J. WAGNER v. JAUREGG: Beitr. z. Ätiol. u. Path. d. endem. Kretinismus 1910.

<sup>5</sup> CAYLOR u. SCHLOTTHAUER.

<sup>6</sup> PICK u. PINELES. — HAUSHALTER u. JEANDELIZE.

<sup>7</sup> NATALE, L. DI, u. A. MIDANA: Policlinico sec. chir. **38**, 1 (1931).

<sup>8</sup> v. EISELSBERG. — SIMPSON.

<sup>9</sup> GLEY. — HORSLEY. — v. EISELSBERG. — LANZ. — PICK u. PINELES. — CAYLOR u. SCHLOTTHAUER. — MURRAY. — HOFMEISTER. — STEINLEIN. — DOTT. — SONNE. — FURUYA, K.: Biochem. Z. **147**, 425 (1924). — CHANG, C. H.: Amer. J. Physiol. **77**, 562 (1926) u. a.



entspricht<sup>1</sup>. Die Jungen thyreoidektomierter Kaninchen kommen haarlos zur Welt<sup>2</sup>.

Die *quergestreifte Muskulatur*<sup>3</sup> besonders der thyreoidektomierten Ziegen, Schafe und Kaninchen macht degenerative Veränderungen durch. Infolge der Muskelschwäche wird der Kopf hängend getragen, die Bauchmuskeln erschlaffen, es bildet sich allmählich ein Trommelbauch aus, oder es treten Hernien und Mastdarmprolapse ein. Die Tiere scheuen Bewegungen. Schließlich zeigt sich manchmal eine so hochgradige Schwäche der Extremitätenmuskeln, daß die Tiere sich kaum auf den Beinen halten können (Cachexia strumipriva).

Auch an vielen parenchymatösen Organen, so besonders an den Nieren, findet man nach Schilddrüsenentfernung degenerative Veränderungen<sup>4</sup>. (Soweit diese die Organe mit innersekretorischen Leistungen betreffen, wird im Abschnitt XVI über sie berichtet.)

Am *Herzmuskel*<sup>5</sup> sind degenerative Veränderungen zu sehen. An den Arterien<sup>6</sup> wurden wiederholt atheromatöse Prozesse festgestellt, die nach Cholesterinfütterung besonders ausgeprägt waren.

Die Ausbildung des *Zentralnervensystems* ist weniger gehemmt als die des Körperwachstums<sup>7</sup>. Am Gehirn und Rückenmark werden histologisch degenerative Veränderungen gefunden<sup>8</sup>. Die De- und Regeneration durchtrennter peripherer markhaltiger Nerven<sup>9</sup> ist bei schilddrüsenlosen Tieren außerordentlich verlangsamt.

*Magen und Darm, Leber und Nieren* werden bei schilddrüsenlosen Tieren verhältnismäßig gut ausgebildet. Der Verdauungskanal ist abnorm stark gefüllt<sup>10</sup>.

*Blut.* Erst 4—5 Wochen nach Exstirpation der Schilddrüse bei 2 bis

<sup>1</sup> LIDELL, H. S., u. E. W. SIMPSON: Amer. J. Physiol. **72**, 56 (1925).  
— Siehe auch MARSTON u. PEIRCE.

<sup>2</sup> UKITA.

<sup>3</sup> HOFMEISTER. — GLEY. — PICK u. PINELES. — v. EISELSBERG. — LIDELL, H. S.: Quart. J. exper. Physiol. **13**, 191 (1924). — Ders. u. E. W. SIMPSON: Anat. Rec. **27**, 218 (1924). — Amer. J. Physiol. **72**, 63 (1925). — GOLDBERG, S. A.: Quart. J. exper. Physiol. **17**, 15 (1927). — BASINGER. — LEE, M. O., u. E. F. VAN BUSKIRK: Amer. J. Physiol. **84**, 321 (1928). — HAUSHALTER u. JEANDELIZE. —

<sup>4</sup> BENSEN, W.: Virchows Arch. **170**, 229 (1902) (Lit.). — TATUM, A. T.: J. exper. Med. **17**, 636 (1913). <sup>5</sup> GOLDBERG u. SIMPSON.

<sup>6</sup> v. EISELSBERG. — PICK u. PINELES. — GOLDBERG u. SIMPSON. — BODANSKY, A., u. Mitarb.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. **20**, 195 (1923). SHAPIRO, S.: J. of exper. Med. **45**, 595 (1927).

<sup>7</sup> HAMMETT, F. S.: Nach Ber. Physiol. **41**, 171 (1926).

<sup>8</sup> ISENSCHMID, R.: Frankf. Z. Path. **21**, 321 (1918).

<sup>9</sup> WALTER, F. K.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **38**, 1 (1910). — Z. Neurol. **4**, 67 (1910). — MARINESCO, G., u. J. MINEA: C. r. Soc. Biol. Paris **68**, 188 (1910). — MINEA, I., u. A. RADOVICI: Ebenda **72**, 840 (1912).

<sup>10</sup> HOFMEISTER. — LEONHARDT, M.: Virchows Arch. **149**, 341 (1897).

3 Wochen alten Kaninchen beginnt die Zahl der Erythrocyten gegenüber der Norm deutlich abzunehmen<sup>1</sup>. Im Laufe von 4—6 Monaten sinkt die Zahl der roten Blutkörperchen auf die Hälfte des Wertes der gesunden Tiere. Der Hämoglobingehalt nimmt dabei weniger ab als der Erythrocytenzahl entspricht. Auch bei erwachsenen Tieren sinkt nach der Schilddrüsenentfernung meist die Zahl der Erythrocyten des Blutes ab<sup>2</sup>. Oft beträgt die Abnahme weniger als 25% des Normalwertes. Die Resistenz der roten Blutkörperchen bei Hypotonie der umgebenden Flüssigkeit ist erhöht<sup>3</sup>.

Das Knochenmark zeigt neben normalen Bezirken mehr oder weniger ausgedehnte Gebiete, die fettreich sind und wenig blutbildende Zellen enthalten. Daß die Anämie der schilddrüsenlosen Tiere einen aplastischen Charakter hat, geht auch daraus hervor, daß die Regeneration der roten Blutkörperchen<sup>4</sup> nach Aderlaß, nach Zufuhr von Blausäure oder Blutgiften (z. B. Phenylhydrazin), oder nach Einspritzen von Anämieserum oft viel träger verläuft als bei normalen Tieren.

Die Angaben über die Beeinflussung der Zahl der weißen Blutkörperchen durch die Schilddrüsenentfernung sind wechselnd. Am Kaninchen wurde eine stärkere Abnahme festgestellt, meist wurde jedoch keine sichere Veränderung gefunden<sup>5</sup>. Der relative Anteil der Lymphocyten an der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen nimmt zu. Sauerstoffmangel, Einspritzung von nucleinsaurem Natrium und von Phenylhydrazin erzeugen am thyreoidektomierten Tier eine geringere Hyperleukocytose als am gesunden Kontrolltier. Auch bei der Untersuchung des Knochenmarkes<sup>6</sup>, in dem weniger normale Myelocyten angetroffen werden, ist festzustellen, daß dieses auf den Reiz der Nucleinsäure und

<sup>1</sup> KUNDE, M. M., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **99**, 469 (1932).

<sup>2</sup> DUBOIS, M.: Biochem. Z. **82**, 141 (1917). — HÄRI, P.: Pflügers Arch. **176**, 123 (1919) (Lit.). — WADI, W.: Arch. f. exper. Path. **129**, 1 (1928). — KUNDE, M. M.: Amer. J. Physiol. **76**, 225 (1926). — RECKZEH, P.: Dtsch. med. Wschr. **1913**, 1396. — ESSER: Dtsch. Arch. klin. Med. **89**, 576 (1907). — Weitere Lit. bei WEGELIN, C., in F. HENKE u. O. LUBARSCH: Handbuch d. speziellen pathologischen Anatomie u. Histologie, Bd 8, S. 1. Berlin 1926. — THADDEA, S.: Arch. f. exper. Path. **166**, 276 (1932).

<sup>3</sup> Siehe bei BRUCKNER, J., u. V. JONESCO: C. r. Soc. Biol. Paris **64**, 1124 (1908).

<sup>4</sup> FURUYA, K.: Biochem. Z. **147**, 410 (1924). — NEUSCHLOSS, S.: Pflügers Arch. **161**, 492 (1915). — DUBOIS. — MANSFELD, G., u. V. ORBÁN: Pflügers Arch. **97**, 285 (1923). — NAKAO, H.: Biochem. Z. **166**, 337 (1925). — KENTZLER, G., u. P. KALLÓS: Nach Ber. Physiol. **35**, 121 (1926). — THADDEA. — Siehe dagegen: WISLICKI, L., u. G. GERENDASI: Z. exper. Med. **67**, 76 (1929).

<sup>5</sup> MESSERLI, H.: Biochem. Z. **97**, 40 (1919). — ESSER. — NAKAO, H.: Biochem. Z. **163**, 161 (1925); **166**, 350 (1925). — WADI. — FURUYA. — LAMPÉ, A. E.: Dtsch. med. Wschr. **1912**, 1127.

<sup>6</sup> NAKAO. — MESSERLI. — ESSER. — THADDEA (Lit.).

des Phenylhydrazins weniger stark reagiert als das Knochenmark der Kontrolltiere. Die Phagocytose der Leukocyten ist vermindert<sup>1</sup>.

Die Menge des zirkulierenden Blutes fand ALBERTONI<sup>2</sup> bei Hunden, deren Schilddrüse (und Nebenschilddrüse) entfernt worden war, stark vermindert. Entsprechende Befunde wurden an Myxödematösen erhoben<sup>3</sup>. Die bei normalen Kaninchen durch Arbeit zu erzielende Ausschüttung des Blutdepots in der Milz fehlte bei thyreoidektomierten Tieren<sup>3</sup>.

Nach der Entfernung der Schilddrüse bei Meerschweinchen war die Oberflächenspannung des Blutplasmas größer als bei normalen Tieren<sup>4</sup>. Die Viscosität des Plasmas scheint nach der Thyreoidektomie zuzunehmen<sup>5</sup>.

Das Blutplasma thyreoidektomierter Kaninchen entfaltet eine weit schwächere fördernde Wirkung auf das Wachstum gezüchteter Fibroblasten als das Plasma normaler Tiere<sup>6</sup>.

Die von thyreoidektomierten Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen geworfenen Neugeborenen<sup>7</sup> haben eine verminderte Widerstandskraft; die Mortalität in früher Jugend ist hoch. Die Zahl der männlichen Neugeborenen scheint verhältnismäßig groß zu sein, weil offenbar die männlichen Feten Schädigungen während des intrauterinen Lebens besser überstehen.

**2. Schilddrüsenzufuhr.** Es finden sich zwar in vielen Arbeiten allgemein gehaltene Angaben, daß die erwähnten *Wachstumsstörungen* bei thyreoidektomierten Tieren durch Verfütterung von Schilddrüse oder durch Einspritzung von Schilddrüsenauszügen oder von Thyroxinlösungen beseitigt werden können<sup>8</sup>, aber es fehlt noch an genauen Feststellungen darüber, ob die Störungen vollkommen beseitigt werden können, und wieviel Schilddrüse zur Wiederherstellung normaler Wachstumsvorgänge notwendig ist. Nach BASINGER zeigen thyreoidektomierte Kaninchen nach der Schilddrüsenverfütterung ein fast normales Wachstum; auch die sonstigen Erscheinungen des Schilddrüsenmangels ver-

<sup>1</sup> MALVOZ, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **65**, 69 (1908). — MARBÉ, S.: Ebenda **69**, 335 (1910). — FURUYA, K.: Biochem. Z. **147**, 410 (1924). — MASUNO, J.: Biochem. Z. **152**, 302 (1924). — ABE, Y.: Ebenda **157**, 103 (1925); **166**, 295 (1925).

<sup>2</sup> ALBERTONI, P.: Arch. intern. Physiol. **11**, 29 (1911—12).

<sup>3</sup> ZONDEK, H.: Dtsch. med. Wschr. **1930**, 344 u. 385. — WISLICKI, L.: Z. exper. Med. **71**, 696 (1930). — Siehe auch S. 47.

<sup>4</sup> WILHELMJ, C. M., u. M. S. FLEISCHER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 478 (1925).

<sup>5</sup> WILHELMJ u. FLEISCHER. — ROSSIGNOLI, J. J., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 450 (1933).

<sup>6</sup> UCHIDA, S.: Biochem. Z. **163**, 75 (1925).

<sup>7</sup> HAMMETT, FR. S.: J. metabol. Res. **2**, 417 (1922) (Lit.). — PARHON, C. I., u. V. MARZA: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 323 (1924).

<sup>8</sup> Z. B. BASINGER, H. R.: Arch. int. Med. **17**, 260 (1916). — LIDELL, H. S., u. E. D. SIMPSON: Amer. J. Physiol. **72**, 56 u. 63 (1925).

schwinden. Muskelkraft und Bewegungstrieb kehren wieder. In einem Versuche von TRENDELENBURG und VOGT (siehe Abb. 19) trat ein starker Gewichtsverlust ein, wenn den thyreoidektomierten Kaninchen täglich 0,5 mg Thyroxin subcutan injiziert wurde; bei täglicher Injektion von 0,1 mg bzw. 0,05 mg nahmen die Tiere an Gewicht zu.

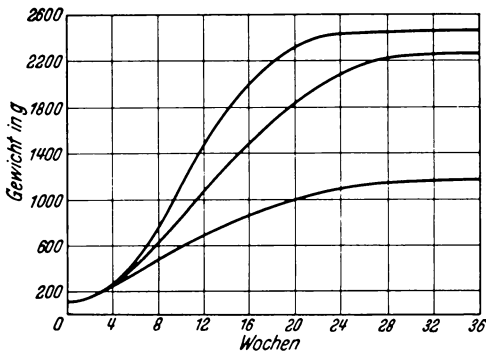


Abb. 18. Kaninchen. Folge der Schilddrüsenentfernung und Wirkung der Schilddrüsenzufuhr auf das Wachstum. Oben: Wachstumskurve (der Mittelwerte) von vier normalen Tieren. Unten: Wachstumskurve von fünf schilddrüsenlosen Tieren. Mitte: Wachstumskurve von acht schilddrüsenlosen, mit Schilddrüse gefütterten Tieren. (Nach Basinger.)

Danach würde eine tägliche parenterale Zufuhr von 0,01 bis 0,03 mg Thyroxin pro Kilogramm Körpergewicht nötig sein, um beim schilddrüsenlosen Kaninchen die Wachstumsstörungen zu beseitigen oder zu verhindern. Bei Schafen und Ziegen scheint zur Wiederherstellung die tägliche Zufuhr von 1–2 g frischer Schilddrüse per os oder von 0,1–1 mg Thyroxin parenteral notwendig zu sein.

Nach SMITH und Mitarbeitern<sup>1</sup> verläuft die Wachstumskurve schilddrüsenloser junger Ratten dann annähernd so wie die Wachstumskurve normaler Ratten, wenn täglich ein Auszug aus etwa 0,013 g frischer Schilddrüse pro 100 g intraperitoneal injiziert wird (Abb. 20).

Bei normalen jungen Tieren wird das Wachstum durch kleine Gaben von Schilddrüse nur wenig oder nicht gefördert<sup>2</sup>. Es fehlen noch systematische Versuche über die maximal mögliche Förderung des Skeletwachstums. Größere Mengen verfütterter Schilddrüse<sup>3</sup> hemmen das Skeletwachstum dadurch, daß die Epiphysenlinien der Knochen früher geschlossen werden und der Knorpel vorzeitig schwindet. Auch an den Wirbelkörpern ist eine vorzeitige Verknöcherung nachweisbar.

Die Heilung von Knochenfrakturen verläuft bei schilddrüsenlosen Tieren und in weniger ausgesprochener Weise auch bei normalen Tieren rascher, wenn Schilddrüse zugeführt wird<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> SMITH, PH. E., u. Mitarb.: Amer. J. Path. 3, 669 (1927). — RICHTER, C. P.: Endocrinology 17, 73 (1933).

<sup>2</sup> MOUSSU, M. G.: C. r. Soc. Biol. Paris 51, 242 (1899) (Hund). — SCHÄFER, E. A.: Quart J. exper. Physiol. 5, 203 (1912) (Ratten). — HOSKINS, E. R.: J. of exper. Zool. 21, 295 (1916). — SMITH u. Mitarb. — MATSUMOTO, S.: Jap. J. med. Sci., Pharmacol. 2, 117 (1928) (Ratten).

<sup>3</sup> BIRCHER, E.: Arch. klin. Chir. 91, 554 (1910).

<sup>4</sup> BAYON. — VEILLON: Nach BIRCHER. — FURUKAWA. — Siehe dagegen OGAWA, SH.: Arch. f. exper. Path. 109, 83 (1925).

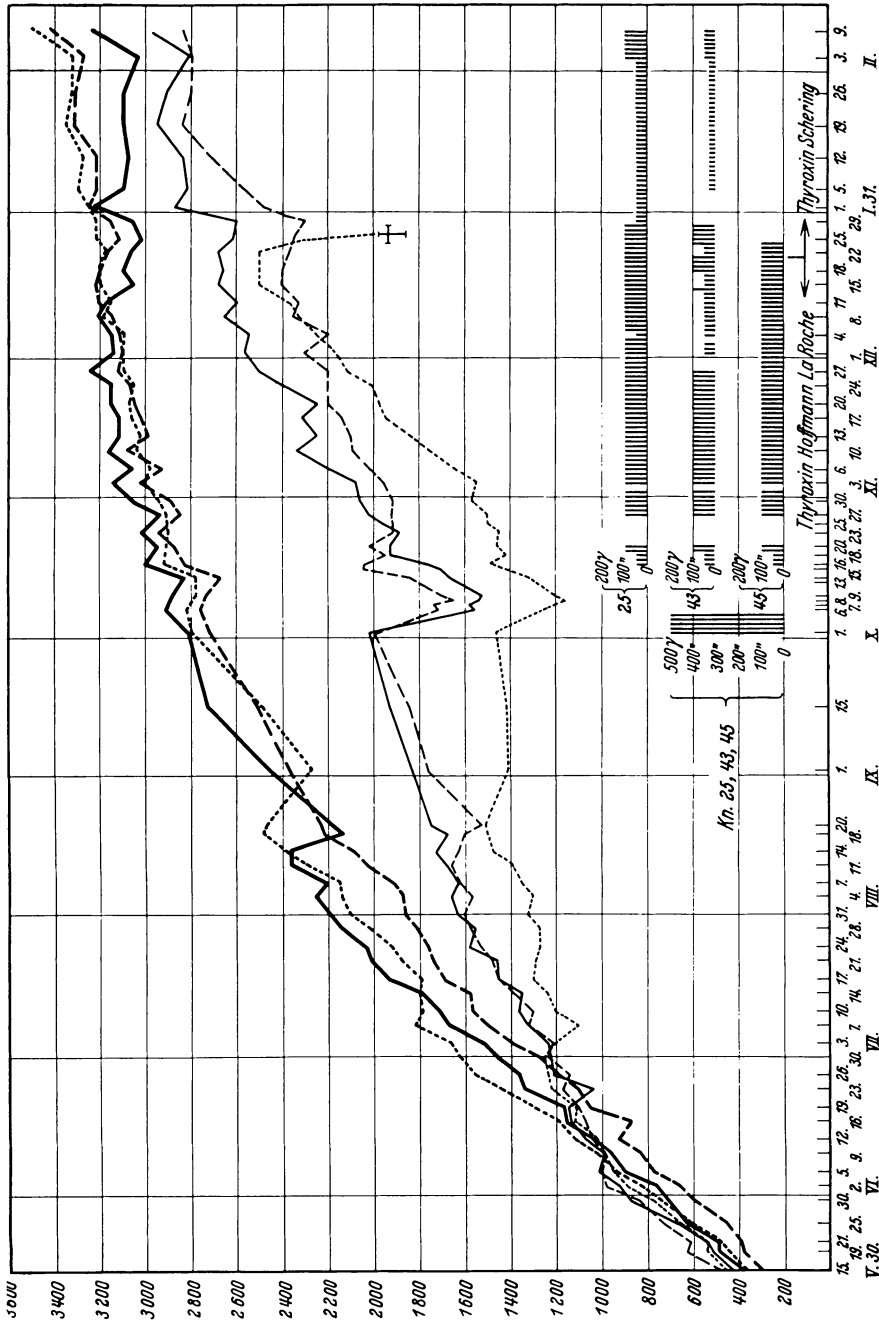


Abb. 19. Wirkung des Thyroxins auf das Wachstum schilddrüsenloser Kaninchen. Sechs Tiere vom gleichen Wurf: 5 männlich, 1 weiblich (45). Thyroidektomie am 15. V. 1930 im Alter von 30 Tagen bei Tier 25 (—), 43 (---), 45 (— · —) und 45 (····). Beginn der Thyroxinbehandlung am 1. X. 30. (Tier 45 starb am 25. XII au einer Infektion.) Anatomische und sorgfältige mikroskopische Untersuchung nach dem Tode bzw. am Ende des Versuches ergab: Bei 25 kein Schilddrüsenewebe; bei 43 makroskopisch nichts, mikroskopisch ein Schilddrüsenfragment von 3 Follikeln; bei 45 makroskopisch nichts, mikroskopisch 2 Schilddrüsenreste von je 1 mm Durchmesser. (Ordinate: Körpergewicht in Grammen. (Trendelenburg und Vogt.)

Auch beim Menschen fördert die Eingabe von Schilddrüse<sup>1</sup> oder die Injektion von Thyroxin<sup>2</sup> das Skeletwachstum, wenn sich im Wachstumsalter ein Myxödem ausgebildet hatte; z. B. erzielte HOFMEISTER bei einem 4jährigen Kretin durch die Schilddrüsenbehandlung schon innerhalb von 4 Monaten eine starke Zunahme der Körperlänge (von 74 cm auf 78 cm), während gleichzeitig die Symptome des Myxödems vollständig verschwanden (siehe Abb. 21). Bei kongenitalem Kretinismus

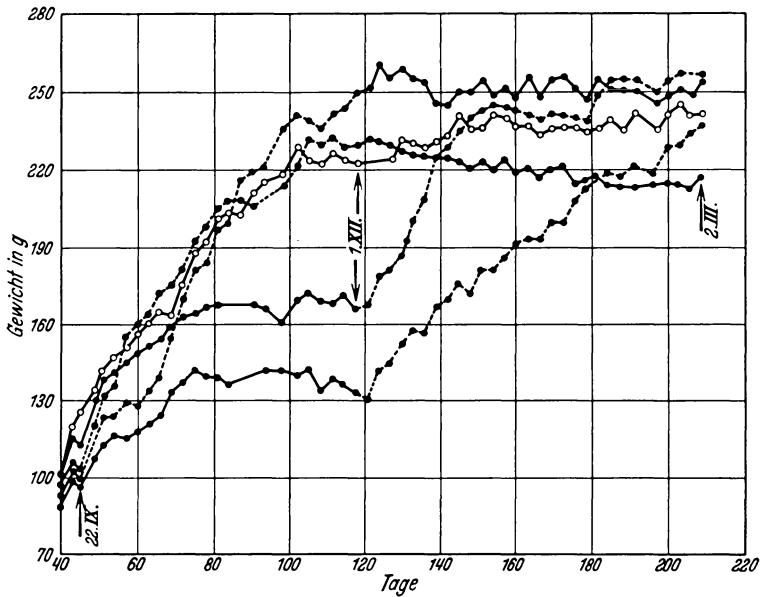


Abb. 20. Ratten. Wachstum. Verlauf der Kurven des Körpergewichtes nach der Exstirpation der Schilddrüse bzw. nach der Exstirpation der Schilddrüse und fortgesetzter Injektion von Schilddrüsenextrakt. Fünf Tiere vom gleichen Wurf. Ein Kontrolltier (—○—); vier thyreoidektomierte Tiere. Zwei thyreoidektomierte Tiere erhielten Injektionen vom 22. IX. (= kurz nach der Operation) bis zum 1. XII.; die beiden anderen thyreoidektomierten Tiere erhielten Injektionen vom 1. XII. bis zum 2. III. Thyreoidektomiert und unbehandelt = —○—; thyreoidektomiert und mit Schilddrüsenextrakt behandelt = —●— (Smith, Greenwood u. Foster.)

ist die wachstumsfördernde Wirkung ebenfalls häufig nachzuweisen; aber bei dieser Form der Hypothyreose scheint es meist nicht möglich zu sein, die Wachstumsstörung vollkommen zu korrigieren<sup>3</sup>.

Wenn in vielen Arbeiten über eine Wachstumshemmung nach Schilddrüsenzufuhr berichtet wird, so ist hiermit meist nur eine langsame Gewichtszunahme gemeint. Sie dürfte aber in der überwiegenden

<sup>1</sup> Siehe z. B. HOFMEISTER, F.: Fortschr. Röntgenstr. 1, 4 (1897). — MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. 52, 201 (1904).

<sup>2</sup> Siehe bei KENDALL, E. C.: Thyroxine New York 1929, 143. — QUERVAIN, F. DE: Endokrinol. 6, 1 (1930).

<sup>3</sup> KUTSCHERA, A. V.: Wien. klin. Wschr. 1909, 771.

Zahl nicht auf einer Hemmung der Skeletausbildung, sondern auf einer Abmagerung durch Stoffwechselsteigerung (siehe S. 118) beruhen.

An einigen *inneren Organen*<sup>1</sup> ist nach der Schilddrüsenzufuhr (0,1—0,2 g frische Schilddrüse täglich bei Ratten; 10 g täglich bei Hunden) und nach häufig wiederholter Thyroxinjektion trotz der Abnahme des Körpergewichtes eine erhebliche Gewichtszunahme festzustellen, so am Herzen, das stark hypertrophiert, an der Leber, an den

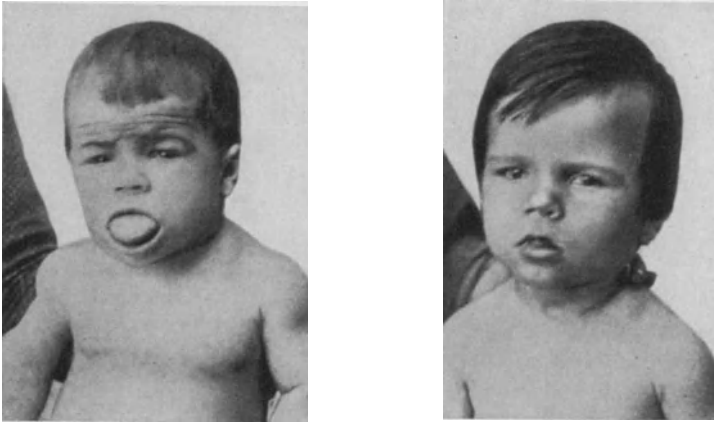


Abb. 21. Kretin, Weiblich, 4 Jahre alt. Wirkung der Schilddrüsenbehandlung. Links am 3. IV.; rechts am 15. VII. nach Schilddrüsenzufuhr seit 1. IV. (Hofmeister.)

Nieren, an der Milz und Bauchspeicheldrüse und an einigen innersekretorischen Organen (siehe S. 217 u. 219).

Das *Haarwachstum* wird bei Mäusen<sup>2</sup> und Ratten<sup>3</sup> durch kleine

<sup>1</sup> HOSKINS, R. G.: J. amer. med. Assoc. **55**, 1724 (1910). — ISOVESCO, H.: C. r. Soc. Biol. Paris **76**, 75 (1914). — HOSKINS, E. R.: J. of exper. Zool. **21**, 295 (1916). — HERRING, P. T.: Quart. J. exper. Physiol. **11**, 231 (1917); **12**, 115 (1920). — HEWITT, J. A.: Ebenda **12**, 347 (1920). — KOJIMA, M.: Ebenda **11**, 256 (1917). — CAMERON, A. T., u. J. CARMICHAEL: J. of biol. Chem. **45**, 69 (1920—21); **46**, 35 (1921). — DIES.: J. of Physiol. **54**, LXXIV (1920/21). — DIES.: Amer. J. Physiol. **58**, 1 (1921). — DERS. u. F. A. SEDZIAK: Ebenda **7**. — SIMMONDS, J. P., u. W. W. BRANDES: Arch. int. Med. **45**, 503 (1930). — STOCKHEIM, W.: Pflügers Arch. **228**, 469 (1931). — RAKE, G., u. D. McEACHERN: J. of exper. Med. **54**, 23 (1931). — SMITH, FR. M., u. E. A. MCKAY: Ebenda **55**, 903 (1932). — REED, L. L., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **96**, 313 (1932). — SCHULZE, H.: Beitr. path. Anat. **90**, 142 (1932). — HESSE, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **170**, 13 (1933). — Siehe auch MENNE, F. R., u. Mitarb.: Amer. Heart J. **8**, 75 (1932/33).

<sup>2</sup> HUESTIS, R. R., u. H. B. YOCOM: Arch. Entw.mechan. **121**, 770 (1929). — SCHULZE.

<sup>3</sup> CHANG, H. C.: Amer. J. Physiol. **77**, 562 (1926). — DERS.: Chin. J. Physiol. **3**, 57 (1929).

Schilddrüsengaben gefördert (siehe auch Abb. 21). Durch einseitige Ernährung experimentell erzeugter Haarausfall bei Ratten läßt sich durch Zufütterung kleiner Mengen Schilddrüsenpulver beseitigen<sup>1</sup>. Nach großen Mengen Schilddrüse oder Thyroxin wird das Haarkleid struppig, die Haare fallen leicht aus<sup>2</sup>. An rasierten Stellen wachsen die Haare nur stellenweise nach.

Die normale und die nach Schilddrüsenentfernung gehemmte De- und Regeneration der peripheren *Nerven* wird durch Schilddrüsenzufuhr beschleunigt<sup>3</sup>, wenn nicht zu große Dosen angewandt werden<sup>4</sup>.

*Blut.* Nach Schilddrüsenzufuhr<sup>5</sup> oder Thyroxininjektion<sup>6</sup> kommt es bei normalen und thyreoidektomierten Tieren zu einer Vermehrung der Erythrocytenzahl des Blutes mit entsprechendem Anstieg des Hämoglobingehaltes.

Die Gesamtblutmenge ist gegenüber der Norm nicht erhöht. Die durch die Thyreoidektomie verlorengegangene Reaktion der Milz auf Arbeit, die zu einer Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge führt (siehe S. 109), wird durch die Zufuhr des Schilddrüsenhormons wieder hergestellt. Das Knochenmark zeigt die Zeichen einer gesteigerten Blutbildung<sup>7</sup>. Die Blutregeneration bei experimentell gesetzten Anämien ist beschleunigt<sup>8</sup>. Bei Zufuhr von zu großen Mengen des Schilddrüsenhormons treten entweder keine Veränderungen am roten Blutbilde auf, oder es kommt bei fortgesetzter Hyperthyreoidisierung zu einer Anämie; der Hämoglobingehalt ist dabei vermindert entsprechend der Abnahme der roten Blutkörperchen, oder er kann etwas stärker vermindert sein als der Erythrocytenzahl entsprechen würde. Der Hämoglobinstoffwechsel scheint stärker gestört zu werden als die Hämatopoese (KUNDE und Mitarbeiter).

Die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen wird nicht regelmäßig vermehrt. Es entsteht eine relative Leukocytose. Das Blutbild zeigt

<sup>1</sup> ABELIN, I.: *Dermat. Wschr.* **91**, 1475 (1930).

<sup>2</sup> GUDERNATSCH, J. F.: *Amer. J. Physiol.* **36**, 370 (1915). — SAINTON, P.: *Ann. de Dermat.* **10**, 1 (1929). — SCHULZE.

<sup>3</sup> WALTER, F. K.: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **38**, 1 (1910). — MAEKAWA, S.: *Acta Scholae med. Kioto* **5**, 367, 393 (1923). — ISENSCHMID, R.: *Schweiz. med. Wschr.* **1932**, II, 785.

<sup>4</sup> SHIMAZONO, J.: *Erg. inn. Med. u. Kindhlkd.* **39**, 1 (1931).

<sup>5</sup> DONATH, J.: *Virchows Arch.* **144**, Suppl. 253 (1894). — LÉPINE, J.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **54**, 1301 (1902). — WASER, A.: *Z. Biol.* **71**, 107 (1918). — KUNDE u. Mitarb. — SCHERMANN, S. I.: *Virchows Arch.* **287**, 363 (1932). U. a.

<sup>6</sup> KUNDE, M. M.: *Amer. J. Physiol.* **76**, 225 (1926). — THADDEA. — Siehe auch KALLOS, P.: *Klin. Wschr.* **1933**, 352.

<sup>7</sup> PARHON, C. I.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **83**, 140 (1920). — ISRAELSOHN, B.: *Diss. Königsberg* 1914. — LIM, R. K. S., u. Mitarb.: *J. of Path.* **25**, 228 (1922). — THADDEA.

<sup>8</sup> THADDEA.



die ARNETHsche Linksverschiebung. Die Zahl der Jugendformen ist erhöht<sup>1</sup>. Nach THADDEA ist die durch Phenylhydrazin entstehende Hyperleukocytose bei hyperthyreotischen Tieren stärker als bei normalen Tieren. Die nach Schilddrüsenentfernung gehemmte Phagocytose der Leukocyten wird durch Schilddrüse und Thyroxin gefördert<sup>2</sup>.

Als Veränderungen des Blutbildes bei normalen und myxödematösen Menschen nach Schilddrüsenzufuhr<sup>3</sup> sind meist gefunden worden: Mäßige Vermehrung der Zahl der Erythrocyten, die schon  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach der oralen Einverleibung von Schilddrüse eintreten soll, Verminderung der Leukocyten mit prozentualer Zunahme der Lymphocyten. Die Zahl der jugendlichen Formen weißer Blutzellen steigt an. Die einzelnen Menschen reagieren sehr verschieden stark.

Die Blutgerinnung wird durch Injektionen von Schilddrüsenpreßsaft<sup>4</sup> oder von großen Dosen Thyroxin<sup>5</sup> verlangsamt; kleine Thyroxindosen sollen sie dagegen beschleunigen. Die Menge der bei der Gerinnung sich bildenden, die Uterusmuskulatur erregenden Stoffe wird bei Kaninchen durch Schilddrüsenfütterung vermehrt<sup>6</sup>. Gleiches gilt nach Beobachtungen P. TRENDELENBURGS nicht oder nur in geringem Ausmaß für die darmerregenden Gerinnungsstoffe des Blutes.

Die *Jungen* von Ratten, welche vor einiger Zeit mit frischer Schilddrüse gefüttert worden waren, wuchsen schlecht<sup>7</sup>. Wenn lactierende Ratten durch Verfütterung von Schilddrüsenpulver hyperthyreotisch gemacht wurden, so blieben die Jungen, welche von den Muttertieren gestillt wurden, stark im Wachstum zurück<sup>8</sup>. Junge Meerschweinchen

<sup>1</sup> WASER. — KOSTLIVÝ, S.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **21**, 671 (1910). — FURUYA. — DU CASTEL, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **65**, 443 (1908). — THADDEA (Lit.)

<sup>2</sup> MALVOZ, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **65**, 69 (1908). — MARBÉ, S.: Ebenda **68**, 315, 412, 468 (1910). — FLEISCHMANN, W.: Pflügers Arch. **215**, 273 (1926).

<sup>3</sup> FÖRSTER, F.: Dtsch. med. Wschr. **1897**, 181, 201, 248. — FONIO, A.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **24**, 123 (1912). — LAMPÉ, A. E.: Dtsch. med. Wschr. **1912**, 1127. — RECKZEH, P.: Dtsch. med. Wschr. **1913**, 1396. — LANZ, W.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **29**, 285 (1916—17). — KOCHER, A.: Ebenda 309. — PEILLON, E.: Ebenda 245. — COURVOISIER, H.: Ebenda 270. — UNVERRICHT, W.: Klin. Wschr. **1923**, 166. — ZONDEK, H.: Dtsch. med. Wschr. **1922**, 1033. — Ders. u. G. KOEHLER: Klin. Wschr. **1926**, 876. — LÖHR, H.: Z. exper. Med. **53**, 599 (1927). — HOSKINS, R. G., u. F. H. SLEEPER: Endocrinol. **5**, 89 (1929). — STOCKINGER, W.: Z. exper. Med. **65**, 52 (1929). — HOSKINS, R. G., u. E. M. JELLINEK: Endocrinology **16**, 455 (1932) (Lit.). — DAMBLÉ, K.: Klin. Wschr. **1933**, 497 (Lit.).

<sup>4</sup> KOSTLIVÝ.

<sup>5</sup> ZUNZ, E., u. G. S. DE LA GUESTA: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1547 (1933).

<sup>6</sup> KUBOZONO, Z.: Fol. endocrin. jap. **4**, 21 (1928).

<sup>7</sup> GUDERNATSCH, J. F.: Amer. J. Physiol. **36**, 370 (1915).

<sup>8</sup> CHIDESTER u. INSKO nach WEICHERT, CH. K.: Physiologic. Zool. **3**, 461 (1930). — LUKACS, J., nach Ber. Physiol. **32**, 147 (1931).

und Kaninchen, welche von Muttertieren gesäugt wurden, die mit Schilddrüsenstoffen behandelt worden waren, hatten eine höhere Erythrocytenzahl als Kontrolltiere und wiesen auch sonstige Veränderungen des Blutbildes auf, wie sie bei unmittelbarer Zufuhr des Schilddrüsenhormones in den Körper der Säugetiere gefunden werden<sup>1</sup>.

Die Angaben über den Einfluß der Schilddrüsenentfernung und -zufuhr auf die *Antikörperbildung* gehen soweit auseinander, daß eine Gesetzmäßigkeit nicht abzuleiten ist<sup>2</sup>. Im ganzen scheint die Schilddrüsenentfernung die Bildung der Antikörper zu verschlechtern, die Zufuhr von Schilddrüse scheint sie dagegen zu begünstigen.

Eine sichere Änderung der Resistenz thyreoidektomierter bzw. schilddrüsengefütterter Tiere gegen *bakterielle Infektionen* scheint nicht vorhanden zu sein<sup>3</sup>.

Auch über den Einfluß der Schilddrüsenhormonzufuhr auf die *Wachstumsgeschwindigkeit bösartiger Geschwülste* gehen die Angaben auseinander<sup>4</sup>. So wird von einer Hemmung des Wachstums der Teercarcinome, aber von einer Förderung des Wachstums transplantierten Rattenkrebses nach Schilddrüsenzufuhr berichtet. Durch Darreichung kleiner Dosen Thyroxin konnte das Wachstum aufgeimpfter Tumoren bei Mäusen gehemmt werden; wurde gleichzeitig Arginin verfüttert, so wurde die Thyroxinwirkung teilweise aufgehoben<sup>5</sup>. Unter nicht näher bekannten Bedingungen scheint also das Schilddrüsenhormon mehr die Abwehrkräfte des Körpers, unter anderen Bedingungen mehr das Wachstum der Geschwulstzellen zu fördern.

## b) Grundumsatz nach Schilddrüsenentfernung und Zufuhr von Schilddrüsenhormon.

**1. Schilddrüsenentfernung.** Der Grundumsatz der Säugetiere sinkt nach der Entfernung der Schilddrüse<sup>6</sup> innerhalb von einigen Tagen

<sup>1</sup> JEDLOWSKI, P.: Boll. Soc. Biol. sper. **6**, 1039 (1931).

<sup>2</sup> FASSIN, L.: C. r. Soc. Biol. Paris **72**, 388, 467, 647 (1907); **69**, 498 (1910). — MALVOZ, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **65**, 69 (1908). — KOOPMANN, J.: Endokrinol. **3**, 318 (1919). — HOUSSAY, B. A., u. A. SORDELLI: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 679, 1230 (1921); **88**, 354 (1928). — TOKUMITSU, Y.: Beitr. path. Anat. **73**, 566 (1925). — STSCHEDROWITZKY, G., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **72**, 703 (1930). — BELÁK, A., u. D. SZABÓ: Z. exper. Med. **75**, 449 (1931).

<sup>3</sup> MARBÉ, S.: C. r. Soc. Biol. Paris **68**, 352, 412, 468 (1910). — HOUSSAY, B. A., u. H. HUG: Ebenda **83**, 1242 (1920). — PALMER, C. C.: Amer. J. Physiol. **42**, 572 (1917). — PEARCE, L., u. CH. M. ALLEN: J. of exper. Med. **43**, 297 (1926).

<sup>4</sup> Siehe bei PEARCE u. ALLEN. — FISCHER, B.: Handb. norm. path. Physiol. **14**, II, 1713 (1927). — Siehe auch ZONDEK, H., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1932**, 1785.

<sup>5</sup> GILROY, E.: Biochemic. J. **24**, 1180 (1930).

<sup>6</sup> Ratte: NAKAYAMA, K.: Biochem. Z. **155**, 387, 436 (1925). — HILDE-

beträchtlich ab; die Senkung kann bis über 25—30—40% des normalen Grundumsatzes betragen. Häufig ist ein allmähliches Wiederansteigen der Verbrennungsstärke festgestellt worden. Man wird annehmen dürfen, daß dies die Folge der kompensatorischen Hypertrophie von akzessorischem Schilddrüsenewebe gewesen ist.

Ein Ausdruck des verminderten Sauerstoffbedarfes ist eine vermehrte Resistenz der schilddrüsenlosen Tiere gegen Sauerstoffmangel: Nach ASHER und Mitarbeitern<sup>1</sup> vertragen schilddrüsenlose Ratten und Meerschweinchen die allmähliche Herabsetzung der Sauerstoffspannung der Luft viel besser als normale Tiere.

Infolge der herabgesetzten Verbrennungsintensität überleben hungernde Tiere nach der Schilddrüsenentfernung länger als normale Tiere<sup>2</sup>.

Über die „spezifisch-dynamische Wirkung“, d. h. das Ausmaß der Oxydationsvermehrung nach Nahrungszufuhr beim schilddrüsenlosen Tier gehen die Angaben weit auseinander<sup>3</sup>. Nach SMITH und Mitarbeitern fehlt bei schilddrüsenlosen Ratten jede Vermehrung der Verbrennungen auf Zufuhr von Zucker oder Aminosäuren (siehe Abb. 25 S. 123).

BRANDT, F.: Arch. f. exper. Path. **90**, 330 (1921); **92**, 70 (1922). — MASSEY, C. O.: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 405 (1927). — ARVAY, A. v.: Biochem. Z. **205**, 434 (1929). — CRAMER, W., u. R. McCALL: Quart. J. exper. Physiol. **12**, 81 (1920). — SMITH, PH. E., u. Mitarb.: Amer. J. Path. **3**, 669 (1927). — GADDUM, J. H.: J. of Physiol. **68**, 382 (1930). — CHACHOVITSCH, X.: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 1220 (1929). — *Kaninchen*: KORENTSCHEWSKY, W. G.: Z. exper. Path. u. Ther. **16**, 68 (1914). — SCHENK, P.: Arch. f. exper. Path. **92**, 1 (1922). — MARINE, D., u. G. H. LENHART: Amer. J. Physiol. **54**, 248 (1920). — WADI, W.: Arch. f. exper. Path. **129**, 1 (1928). — KAIWA, T.: Tohoku J. exper. Med. **19**, 96 (1932). — *Meerschweinchen*: ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. **208**, 475 (1925). — SIEBERT, W. J., u. R. S. SMITH: Amer. J. Physiol. **95**, 396 (1930). — Ders.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1146 (1932). — *Schaf*: MARSTON, H. R., u. A. W. PEIRCE: Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **10**, 203 (1932). — *Hund*: KORENTSCHEWSKY. — ECKSTEIN, E., u. E. GRAFE: Z. physiol. Chem. **107**, 73 (1919). — GRAFE, E., u. E. v. REDWITZ: Ebenda **119**, 125 (1922). — ABELIN, J.: Biochem. Z. **80**, 259 (1917). — KLEIN, W.: Biochem. Z. **168**, 187 (1926). — Weitere Lit. bei GRAFE, E.: Erg. Physiol. **21**, 242 (1923).

<sup>1</sup> STREULI, H.: Biochem. Z. **87**, 359 (1918). — DURAN, M.: Ebenda **106**, 254 (1920). — ASHER, L., u. H. WAGNER: Z. exper. Med. **68**, 32 (1929). — Siehe auch YOSOMIYA, R.: Tohoku J. exper. Med. **8**, 312 (1927). — HILDEBRANDT, F.: Arch. f. exper. Path. **92**, 70 (1922). — WADI, W.: Ebenda **129**, 1 (1928).

<sup>2</sup> SCHENK. — NITZESCU, J. J., u. M. BENETATO: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 896 (1928) u. a.

<sup>3</sup> ECKSTEIN, E., u. E. GRAFE: Z. physiol. Chem. **107**, 73 (1919). — BAUMANN, E. J., u. L. HUNT: J. of biol. Chem. **64**, 709 (1925). — ARVAY, A. v.: Biochem. Z. **205**, 434 (1929). — SCHEFFER-CSILLAG, E.: Biochem. Z. **200**, 194 (1928). — Weitere Lit.: MEYER, F.: Biochem. Z. **208**, 127 (1929). — SEREJSKI, M., u. S. JISLIN: Z. exper. Med. **69**, 321 (1930).

Die Hemmung der Eiweißoxydation durch Zuckerdarreichung ist bei thyreoidektomierten Hunden stärker ausgeprägt<sup>1</sup>. Bei starker Überernährung steigt der Stoffwechsel der Tiere bekanntlich an. Diese „Luxuskonsumption“ ist beim Hunde geringer nach der Schilddrüsenentfernung<sup>2</sup>.

**2. Schilddrüsenhormonzufuhr.** Nach der Verfütterung von Schilddrüse oder der Zufuhr von Thyroxin steigt der Grundumsatz bei allen Säugetieren an<sup>3</sup>.

Über die Stärke der Stoffwechselwirkung der Schilddrüse und des Thyroxins beim Menschen mögen folgende Daten ein Bild geben: Tägliche orale Schilddrüsenzufuhr mit etwa 0,9 mg Jod erhöht in dem langanhaltenden Stoffwechselversuch von MAGNUS-LEVY den absoluten Sauerstoffverbrauch eines Myxödematösen innerhalb von 20 Tagen bis um 76% (von 2,88 ccm auf 5,49 ccm pro Kilo und Minute). Nach den Angaben auf S. 171 brauchen Myxödematöse im allgemeinen täglich weniger als 0,5 mg Jod, als Schilddrüse verfüttert, um eine normale Verbrennungsintensität zu erreichen.

Nach PLUMMER und BOOTHBY<sup>4</sup> steigert die intravenöse Einspritzung

<sup>1</sup> PARI, G. A.: *Biochem. Z.* **13**, 281 (1908).      <sup>2</sup> ECKSTEIN u. GRAFE.

<sup>3</sup> *Maus*: SCHOELLER, W., u. M. GEHRKE: *Klin. Wschr.* **1927**, 1938. — MÖRCH, J. R.: *J. of Physiol.* **67**, 221 (1929). — GADDUM, J. H., u. M. HETHERINGTON: *Quart. J. Pharm. a. Pharmacol.* **4**, 183 (1931). — *Ratte*: HERRISBERGER, W.: *Biochem. Z.* **121**, 64 (1921). — CRAMER, W., u. R. MCCALL: *Quart. J. exper. Physiol.* **12**, 97 (1920). — HILDEBRANDT, F.: *Arch. f. exper. Path.* **92**, 70, 292 (1922); **96**, 302 (1922). — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: *Pflügers Arch.* **213**, 328 (1926). — ABELIN, J.: *Biochem. Z.* **137**, 273 (1923); **199**, 72 (1928). — ARNOLDI, W.: *Z. exper. Med.* **52**, 249 (1926). — v. ARVAY. — GABBE, E.: *Z. exper. Med.* **51**, 447 (1926). — CURTIS, G. M.: *Biochem. Z.* **167**, 321 (1926). — ZIH, A.: *Pflügers Arch.* **214**, 449 (1926). — SMITH u. Mitarb. — SCHLOSSMANN, H.: *Arch. f. exper. Path.* **146**, 301 (1929). — GADDUM, J. H.: *J. of Physiol.* **68**, 382 (1930). — OBERDISSE, K.: *Arch. f. exper. Path.* **162**, 150 (1931). — HAFFNER, F.: *Klin. Wschr.* **1927**, 1932. — SMITH, F. M., u. E. A. MAC KAY: *J. of exper. Med.* **55**, 903 (1932). — *Meerschweinchen*: SIEBERT, W. J., u. E. W. THURSTON: *J. of Pharmacol.* **46**, 293 (1932). — KROGH, M., u. A. L. LINDBERG: *Bibl. Laeg. (dän.)* **123**, 361 (1931). — Dies.: *Acta path. scand. (Københ.)* **9**, 21 (1932). — *Kaninchen*: BLOCH, J.: *Diss. Würzburg* 1896. — WADI. — DRAIZE, J. H., u. A. L. TATUM: *J. of Pharmacol.* **42**, 262 (1931). — Dies.: *Arch. internat. Pharmacodynamie* **43**, 237 (1932). — KAIWA. — *Katze*: RING, G. C., u. Mitarb.: *Amer. J. Physiol.* **97**, 315 (1931). — *Hund*: VOIT, F.: *Z. Biol.* **35**, 116 (1897). — SCHOENDORFF, B.: *Pflügers Arch.* **67**, 395 (1897). — MAYERLE, E.: *Z. klin. Med.* **71**, 71 (1910). — KUNDE, M. M.: *Amer. J. Physiol.* **82**, 195 (1927). — KOMMERELL, B.: *Biochem. Z.* **208**, 112 (1929). — WILHELMJ, CH., u. W. M. BOOTHBY: *Amer. J. Physiol.* **92**, 568 (1930). — BOOTHBY, W. M., u. Mitarb.: *J. of Physiol.* **74**, 376 (1932). — CANZANELLI, A., u. D. RAPPORT: *Amer. J. Physiol.* **103**, 279 (1933).

<sup>4</sup> PLUMMER, H. S.: *J. amer. med. Assoc.* **77**, 243 (1921). — Ders. u. W. M. BOOTHBY: *Amer. J. Physiol.* **55**, 295 (1921).

von je 1 mg Thyroxin den Grundumsatz leichter und schwerer Myxödematöser um etwa 3%. Aus der Jodretention eines myxödematösen Mannes, welcher täglich 2 mg Thyroxin intravenös erhielt, berechnen SCHITTENHELM und EISLER<sup>1</sup> eine Erhöhung des Grundumsatzes von ungefähr 8% für je 1 mg Thyroxin. Die einmalige Injektion von 10 mg Thyroxin verursachte in einem Falle von BOOTHBY und ROWNTREE<sup>2</sup> eine Steigerung des Stoffwechsels von —38% innerhalb von 8 Tagen auf —5% (Abb. 22). Tägliche Injektionen von je 2 mg erhöhten den Grundumsatz z. B. innerhalb von 14 Tagen von —30 auf +12%<sup>3</sup>.

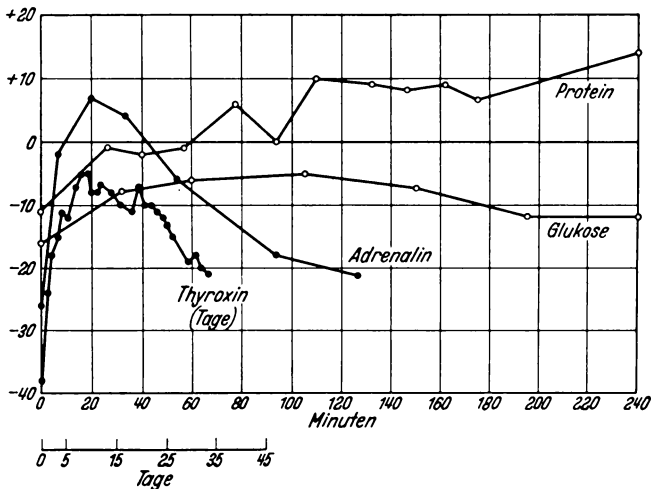


Abb. 22. Mann, 36-jährig. Myxödem. Wirkung einer einmaligen intravenösen Injektion von 10 mg Thyroxin auf den Stoffwechsel. Ordinate: Abweichung von der normalen Calorienproduktion pro qm Oberfläche in Prozent. Abszisse: Zeit in Tagen. (Zum Vergleich ist eingezeichnet: Der Verlauf der Stoffwechselveränderung nach subcutaner Injektion von 0,5 mg Adrenalin und die spezifisch-dynamische Wirkung von 100 g Protein und von 100 g Glucose bei einem normalen Menschen. Zeit in Minuten.) (Boothby und Rowntree.)

Bei Gesunden<sup>4</sup> steigt der Stoffwechsel auf 2 mg täglich parenteral um 10—15—20%; auf 3 mg und mehr bis um etwa 50%. Nach CSÉPAI<sup>5</sup> wird der Grundumsatz der Menschen durch parenterale Zufuhr von 0,06—0,1 mg *pro Kilo* innerhalb 1—2 Tagen um etwa 12—20% erhöht.

<sup>1</sup> SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Z. exper. Med. **86**, 299 (1933).

<sup>2</sup> BOOTHBY, W. M., u. L. G. ROWNTREE: J. of Pharmacol. **22**, 99 (1924).

<sup>3</sup> SCHITTENHELM u. EISLER. — Siehe besonders Plummer. — BOOTHBY, W. M., u. Mitarb.: Erg. Physiol. **24**, 728 (1925). — THOMPSON, W. O., u. Mitarb.: Zit. S. 170 Note 5.

<sup>4</sup> BOOTHBY u. Mitarb. — SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Klin. Wschr. **1927**, 1935. — SCHNIEDER, E. A.: Dtsch. med. Wschr. **1928**, 1561. — BAUR, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **160**, 212 (1928). — Ders. u. G. LOEWE: Ebenda **159**, 275 (1928). — LOEHR, H.: Z. exper. Med. **53**, 599 (1927). — Siehe auch KENDALL, E. C.: Thyroxine 1929 u. a.

<sup>5</sup> CSÉPAI, K.: Endokrinol. **1**, 250 (1928).

Daß der Anstieg des Stoffwechsels, wie erwähnt, sich bei täglicher Zufuhr erst einige Zeit nach der Zufuhr bemerkbar macht, sehr allmählich sein Maximum erreicht, um nach dem Absetzen langsam wieder abzufallen, wurde frühzeitig erkannt. Hohe Mengen sollen beim *Tier* eine — wohl prämortale — Stoffwechselsenkung erzeugen. Die einzelnen Tiere zeigen eine große Verschiedenheit der individuellen Empfindlichkeit.

MORCH hat die ausgedehntesten vergleichenden Stoffwechselversuche angestellt. Er fand, daß bei Mäusen etwa 0,25 mg Schilddrüsentrockenpulver bei täglicher Einverleibung den Grundumsatz allmählich auf den Wert von 115% des Normalwertes erhöht, und daß diese Steigerung dann dauernd beibehalten wird.

Tabelle 16 (nach MORCH).

CO<sub>2</sub>-Abgabe bei der Maus bei dauernder Fütterung mit 0,25 mg Schilddrüsenpulver täglich.

Dauer der Schilddrüsenzufuhr	Gewicht	CO <sub>2</sub> /g/Tag	CO <sub>2</sub> /mg pro cm <sup>2</sup>	CO <sub>2</sub> -Steigerung in %
Vorher . . . . .	13,9	2,71	41,3	—
Fütterung seit 5 Tagen	15,6	2,99	42,2	2,2
„ „ 18 „	16,0	3,43	47,6	15,3
„ „ 30 „	18,0	3,71	47,6	15,3
„ „ 40 „	18,0	3,71	47,6	15,3
„ „ 50 „	17,3	3,64	47,3	14,5
„ „ 70 „	20,5	4,10	48,2	16,7
„ „ 90 „	19,0	3,85	47,6	15,3

Bei Ratten bewirkt die intraperitoneale Einspritzung von täglich 0,013 g frischer Schilddrüse (als Kochsalzextrakt) eine allmähliche Erhöhung der Oxydation um 15%<sup>1</sup>. Bei der Maus steigert die Einspritzung von 0,5 mg Thyroxin pro 20 g die Kohlensäureabgabe für mehrere Tage um 50—60%. Ratten zeigen nach 0,3 mg Thyroxin eine mehrtägige

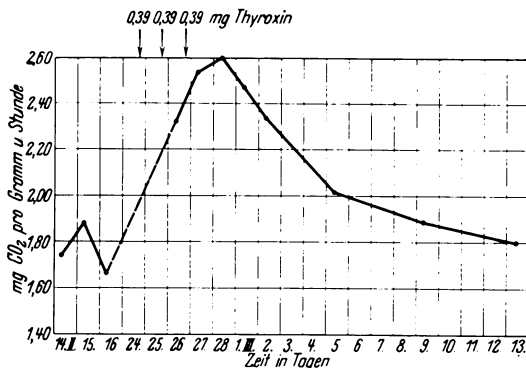


Abb. 23. Ratte. Wirkung des Thyroxins auf die Kohlensäureabgabe. Dreimalige Injektion von 2 mg Thyroxin pro kg. Grundumsatzsteigerung 44%<sup>1</sup>. (Trendelenburg u. Oberdisse.)

Oxydationssteigerung von +14 bis +37%. Die täglich wiederholte subcutane Injektion von 0,5 mg Thyroxin pro

<sup>1</sup> SMITH u. Mitarb.

Kilogramm Körpergewicht erhöht die Kohlensäureproduktion bei der Ratte um 45—60%<sup>1</sup>.

Bei täglicher Zufuhr von Thyroxin können beim Hunde die Oxydationen auf über das Doppelte des Ausgangswertes steigen (KUNDE).

An thyreoidektomierten Tieren wirkt die Schilddrüsenzufuhr ebenfalls stoffwechselerhöhend<sup>2</sup>, und zwar wesentlich stärker als bei normalen Tieren. Der Grundumsatz schilddrüsenloser Tiere kann durch Schilddrüsenzufuhr fast auf den doppelten Wert getrieben werden. SMITH und Mitarbeiter stellten an Ratten fest, daß die Schilddrüsendosen, welche bei fortgesetzt wiederholten intraperitonealen Einspritzungen den Grundumsatz normaler Ratten um 15% steigerten, bei thyreoidektomierten Ratten zu einer Erhöhung um 83% führten; die erreichte absolute Höhe war bei letzteren 33% über dem Ruhewert normaler, nichtbehandelter Tiere. (Nach GADDUM wirkt dagegen Thyroxin bei thyreoidektomierten Ratten nicht stärker.)

Das Ausmaß der Stoffwechselsteigerung ist von der Art der *Ernährung* abhängig. Nach ABDERHALDEN und WERTHEIMER<sup>3</sup> ist die Oxydationsvermehrung der Ratten nach Thyroxin bei Fleischnahrung höher als bei Fettnahrung und bei dieser höher als bei Haferkost; Kohlehydratzulage zu Eiweiß hemmt die stoffwechselerhöhende Wirkung des Thyroxins.

Beim Hunde begünstigt Fettzufuhr die Wirkung zugeführter Schilddrüse auf den Grundumsatz<sup>4</sup>, bei Ratten schwächt Fett dagegen die Schilddrüsenwirkung im Beginn der Schilddrüsenfütterung ab; beim längere Zeit hyperthyreotischen Tier wirkt die Fettnahrung aber auch bei dieser Tierart steigernd<sup>5</sup> (Abb. 24). Nach SCHLOSSMANN<sup>6</sup> reagieren Ratten auf Thyroxin bei Ernährung mit Hafer und Wasser, mit Speck, Fleisch und Wasser bzw. mit Fleisch und Wasser nur wenig schwächer als bei Ernährung mit Milch und Brot. ABELIN und Mitarbeiter<sup>7</sup> finden eine viel geringere Stoffwechselsteigerung durch fortgesetzte Fütterung von Schilddrüsenpulver bei Ratten, wenn sie statt Fleisch der Nahrung

<sup>1</sup> OBERDISSE, K., u. S. THADDEA: Arch. f. exper. Path. **165**, 538 (1932). — KRAYER, O.: Unveröffentlichte Versuche.

<sup>2</sup> MAIER, E.: Diss. Würzburg 1897. — KUNDE. — SMITH u. Mitarb. — BOOTHBY, W.M., u. C.M. WILHELMJ: Amer. J. Physiol. **97**, 506 (1931). — KOMMERELL, B.: Arch. f. exper. Path. **161**, 173 (1931); **165**, 169 (1932). — KAIWA.

<sup>3</sup> ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **213**, 328 (1926); **216**, 697 (1927). — OKUMURA, T.: Biochem. Z. **176**, 291 (1926). — Siehe auch ABELIN, I., u. P. KÜRSTEINER: Biochem. Z. **198**, 19 (1928). — GLASER, M.: Z. Anat. **80**, 704 (1926).

<sup>4</sup> MAYERLE, E.: Z. klin. Med. **71**, 71 (1910).

<sup>5</sup> MYAZAKI, K., u. I. ABELIN: Biochem. Z. **149**, 109 (1924); ABELIN, I. u. Mitarb.: Ebenda **174**, 232 (1926); **198**, 19 (1928). — OKUMURA.

<sup>6</sup> SCHLOSSMANN, H.: Arch. f. exper. Path. **146**, 301 (1929).

<sup>7</sup> ABELIN, I., u. Mitarb.: Biochem. Z. **228**, 165, 189, 211 (1930).

30—40% Casein zusetzen. Auch eine Kost, die reich ist an Vitaminen, vor allem an Vitamin A und B, vermindert die hyperthyreotischen Erscheinungen.

In Versuchen an schilddrüsenlosen Hunden hat KOMMERELL<sup>1</sup> durch Thyroxinzufuhr Stoffwechselerhöhungen bei Fleischkost und bei Brotkost erzeugt; Anstiegsgeschwindigkeit und Intensität der Stoffwechselsteigerung waren gleich, bei Fleischkost hielt die Wirkung etwas länger an.

Auch die anorganischen Bestandteile der Nahrung beeinflussen die oxydationsvermehrnde Schilddrüsenwirkung; Zugabe von Calcium-

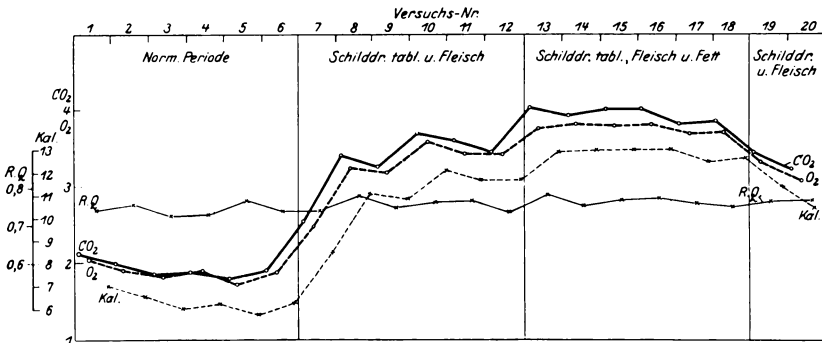


Abb. 24. Ratte. Einfluß der Ernährungsart auf die Stoffwechselsteigerung durch Schilddrüsenfütterung. Erste Periode: 8.—20. II. Brot und Milch. Zweite Periode: Bis 6. III. 30 g Fleisch + täglich 1 Schilddrüsen-tablette. Dritte Periode: Bis 20. III. 25 g Fleisch + 2 g Fett + täglich 1 Schilddrüsen-tablette. Vierte Periode: Bis 25. III. 30 g Fleisch + täglich 1 Schilddrüsen-tablette. Körpergewicht der Ratte im Beginn 227 g, am Ende 177 g. Ordinate: Kal. = Kalorien pro kg u. Stunde. CO<sub>2</sub> bzw. O<sub>2</sub> = Kohlen-säureabgabe bzw. Sauerstoffverbrauch in Gramm pro kg u. Stunde. (Asher und Okumura.)

salzen vermindert, Zugabe von Phosphaten erhöht die Stoffwechsel-wirkung<sup>2</sup>.

Entsprechend der oben erwähnten Abnahme der Empfindlichkeit schilddrüsenloser Tiere gegen *Sauerstoffmangel* findet man nach Schilddrüsenverfütterung oder nach Injektion von Thyreoglobulin oder von Thyroxin eine Überempfindlichkeit<sup>3</sup>.

Obwohl die Nahrungsaufnahme nach Schilddrüsenzufuhr sehr vermehrt ist<sup>4</sup>, magern die Tiere stark ab. Der Tod pflegt bei chronischer Zufuhr von Schilddrüse oder Thyroxin einzutreten, wenn ein Viertel bis ein Drittel des Körpergewichtes verlorengegangen ist. Es ist nicht geklärt, warum bei einzelnen Tieren der gleichen Gattung und unter

<sup>1</sup> KOMMERELL, B.: Arch. f. exper. Path. 161, 173 (1931).

<sup>2</sup> ABELIN, I.: Biochem. Z. 199, 72 (1928). — MYAZAKI, K., u. I. ABELIN: Ebenda 149, 109 (1924).

<sup>3</sup> Siehe S. 117. — SCHULHOF, K.: Amer. J. Physiol. 93, 170 (1930). — SCHECHTER, M.: Z. exper. Med. 84, 424 (1932).

<sup>4</sup> SCHÄFER, E. A.: Quart. J. exper. Physiol. 5, 203 (1912). — HIMWICH, H. E., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 99, 689 (1932).



den gleichen Bedingungen die Empfindlichkeit gegen Schilddrüsenstoffe sehr stark schwankt<sup>1</sup>.

Die spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißzufuhr ist nach Schilddrüsenwirkung zum Teil erhöht<sup>2</sup>, zum Teil vermindert<sup>3</sup> gefunden worden. Die nach Schilddrüsenentfernung fehlende oxydationsvermehrende Wirkung der Glucose- und Aminosäurezufuhr kehrt nach Einspritzungen von Schilddrüsenauszügen wieder<sup>4</sup>. (Abb. 25.)

Nach CURTIS<sup>5</sup> wird *Arbeit* von schilddrüsengefütterten Ratten viel unökonomischer, d. h. mit einem viel größeren Sauerstoffmehrverbrauch

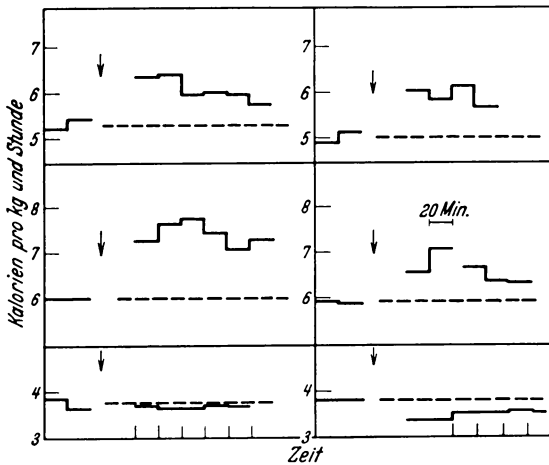


Abb. 25. Ratten. Einfluß der Schilddrüsenexstirpation bzw. der Injektion von Schilddrüsenextrakt beim schilddrüsenlosen Tier auf die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. *Oben*: Kontrolltiere. *Mitte*: Thyreoidektomierte Tiere mit fortgesetzter Extraktinjektion. *Unten*: Thyreoidektomierte Tiere. Stoffwechsel in 20 Minuten-Perioden. *Links*: Vor und nach der intraperitonealen Injektion von Glykokoll. *Rechts*: Vor und nach der intraperitonealen Injektion von Glukose. (Gebrochene Linie = Grundumsatz. Abszisse: Zeit in 20 Minuten.) (Nach Smith, Greenwood und Foster.)

geleistet. Beim Hunde erfolgt die Umwandlung der chemischen Energie in Arbeit nach der Schilddrüsenfütterung mit dem gleichen Nutzeffekt wie zuvor. Der erhebliche Energiemehrverbrauch bei der Arbeit des hyperthyreotischen Tieres entfällt nach KOMMERELL auf die Leerbewegung; der muskuläre Wirkungsgrad wird nicht verändert<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> Z. B. KUNDE, M. M.: Amer. J. Physiol. **82**, 195 (1927). — Siehe dazu HIMWICH u. Mitarb. — ABELIN, I., u. Mitarb.: Biochem. Z. **228**, 165, 189, 211 (1930). — HESSE, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **170**, 13 (1933).

<sup>2</sup> ABELIN, I.: Biochem. Z. **137**, 273 (1923).

<sup>3</sup> MEYER, F.: Biochem. Z. **208**, 127 (1929) Lit.

<sup>4</sup> SMITH u. Mitarb.

<sup>5</sup> CURTIS, G. M.: Biochem. Z. **167**, 321 (1926). — WYSSMANN, K.: Ebenda **216**, 66 (1929). — Siehe auch SEREJSKI, M., u. S. JISLIN: Z. exper. Med. **69**, 231 (1930).

<sup>6</sup> KOMMERELL, B.: Arb.physiol. **1**, 586 (1929). — Ders.: Pflügers Arch.

Über das Verhalten der *Oxydationen isolierter Gewebe* unter Schilddrüsen einfluß und nach zuvor ausgeführter Schilddrüsenentfernung ist S. 83 berichtet worden.

Auf Gewebekulturen wirkt der Zusatz von Schilddrüse oder Schilddrüsenauszug fördernd ein; gezüchtete Fibroblasten wachsen besser<sup>1</sup>.

An Angaben über das Verhalten des *respiratorischen Quotienten* nach Schilddrüsenentfernung<sup>2</sup> oder Schilddrüsenzufuhr<sup>3</sup> mangelt es nicht; aber es besteht keine Übereinstimmung.

Die Schilddrüsenentfernung erhöht nach GRAFE und VON REDWITZ bei Hunden und nach HILDEBRANDT bei Ratten den respiratorischen Quotienten. Bei Kaninchen fanden BAUMANN und HUNT, bei Schafen MARSTON und PEIRCE dagegen keine Veränderung des respiratorischen Quotienten nach der Thyreoidektomie. SCHLOTTHAUER sah bei thyreoidektomierten Hungertieren ein starkes Absinken; nach SCHENK soll der respiratorische Quotient hungernder schilddrüsenloser Kaninchen bis unter 0,5 sinken.

VOIT beobachtete beim normalen Hunde eine Erniedrigung des respiratorischen Quotienten bei Schilddrüsenfütterung (Abb. 26),

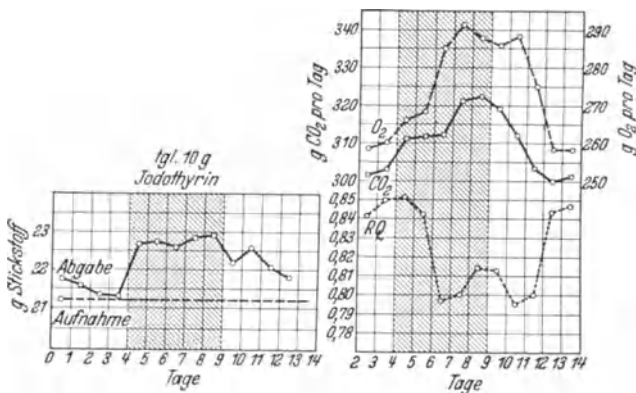


Abb. 26. Hund. Wirkung der Schilddrüsenzufuhr auf den Sauerstoffverbrauch, die Kohlensäureausscheidung, den respiratorischen Quotienten und auf die Stickstoffabgabe. (Voit.)

BOOTHBY und Mitarbeiter<sup>4</sup>, die bei einem Hunde in Abständen von 227, 1 (1931). — Siehe auch DOCK, W., u. J. K. LEWIS: J. of Physiol. 74, 401 (1932).

<sup>1</sup> CARRELL, A.: J. of exper. Med. 17, 14 (1913). — EBELING, A. H.: C. r. Soc. Biol. Paris 90, 1449 (1924).

<sup>2</sup> GRAFE u. v. REDWITZ. — SCHLOTTHAUER, F.: Diss. Würzburg 1896. — HERRISBERGER (1921). — HILDEBRANDT, F.: Arch. f. exper. Path. 92, 70 (1922); 96, 292 (1923). — SCHENK, P.: Arch. f. exper. Path. 92, 1 (1922). — KOMMERELL, B.: Biochem. Z. 208, 112 (1929).

<sup>3</sup> VOIT. — GABBE. — HILDEBRANDT. — CRAMER, W., u. R. McCALL: Quart. J. exper. Physiol. 11, 59 (1917); 12, 81, 97 (1920).

<sup>4</sup> BOOTHBY, W. M., u. Mitarb.: J. of Physiol. 74, 376 (1932).

mehreren Wochen wiederholt jeweils 10 mg Thyroxin injizierten, fanden nach jeder Thyroxingabe ein Absinken des respiratorischen Quotienten. Der Ausgangswert war jedesmal nach 4 Tagen wieder erreicht. GABBE vermißte bei Ratten nach Thyroxin jede Steigerung des respiratorischen Quotienten; HILDEBRANDT erhielt meist zunächst Erhöhung, dann Wiederabsinken nach Schilddrüsenfütterung — nach Thyroxin fand er Erniedrigung. CRAMER und MCCALL fanden zunächst eine erhöhte, dann eine erniedrigte Lage des respiratorischen Quotienten bei schilddrüsengefütterten Ratten.

An schilddrüsenlosen Hunden erzielte KOMMERELL<sup>1</sup> durch Thyroxinjektion eine Senkung des respiratorischen Quotienten; sie war bei Fleischnahrung stärker ausgesprochen als bei kohlehydratreicher Kost.

An der Oxydationsvermehrung sind zweifellos sowohl die Kohlehydrate als auch die Fette und das Eiweiß beteiligt. Nach KOMMERELL werden die Verbrennungen von Eiweiß durch die Schilddrüsenzufuhr besonders stark begünstigt. Nach CRAMER und MCCALL erfolgt die Mehroxydation von Fett und Eiweiß vornehmlich erst dann, wenn der Kohlehydratvorrat der Tiere vermindert ist.

Sichere Zeichen für eine *qualitative* Änderung der Stoffwechselforgänge des Hundes nach Schilddrüsenzufuhr sind nicht vorhanden; beim Kaninchen scheinen die normalerweise unvollkommenen Oxydationen verbessert zu werden<sup>2</sup>.

HAFNER<sup>3</sup> u. a. nehmen an, daß nach Schilddrüsenzufuhr besonders die anaeroben Stoffwechselforgänge gefördert werden. Doch bedarf diese Annahme noch weiterer experimenteller Begründung.

### c) Eiweißstoffwechsel.

**1. Schilddrüsenentfernung.** An dem Absinken der Oxydationen nach Schilddrüsenausfall ist zweifellos die Eiweißverbrennung beteiligt. Denn ausnahmslos sinkt nach der Exstirpation die N-Abgabe in den Harn sehr stark ab<sup>4</sup>. Die Senkung kann beim Hunde bis ungefähr die

<sup>1</sup> KOMMERELL, B.: Arch. f. exper. Path. **161**, 173 (1931).

<sup>2</sup> KOROWITZKY, L.: Z. exper. Med. **63**, 340 (1928).

<sup>3</sup> HAFNER, F.: Klin. Wschr. **1927**, 1932. — VELASQUEZ, L.: Arch. f. exp. Path. **128**, 112 (1928). — ANSELMINO, K. J., u. Mitarb.: Biochem. Z. **205**, 481 (1928). — EICHLER, O., u. R. SANDERS: Klin. Wschr. **1930**, 1618. — Siehe auch DRESEL, K.: Klin. Wschr. **1928**, 504. — FREUND, H.: Kongreß f. inn. Med. **40**, 440 (1928). — KÖNIG, W.: Arch. f. exper. Path. **134**, 29 (1928). — FREUND, H.: Dtsch. med. Wschr. **1931**, 1229.

<sup>4</sup> *Hunde*: GRAFE u. v. REDWITZ. — KOROWITZKY, L.: Z. exper. Med. **63**, 340 (1928). — KORENTSCHEWSKY (1914). — PAWLOW nach KORENTSCHEWSKY. — MANSFELD, G., u. Z. ERNST: Pflügers Arch. **161**, 399 (1915). — VER EECKE, A.: Arch. internat. Pharmacodynamie **4**, 81 (1898). — ECKSTEIN, E., u. E. GRAFE: Z. physiol. Chem. **107**, 73 (1919). — EPPINGER, H., W. FALTA u. C. RUDINGER: Z. klin. Med. **66**, 1 (1908); **67**, 380 (1909). — *Ratten*:

Hälfte der Normalwerte betragen. Weniger als die Harnstoffausscheidung wird auch die Tageskreatinmenge<sup>1</sup> nach der Schilddrüsenentfernung vermindert.

Der Stickstoffanstieg beim hungernden Tier, insbesondere der prä-mortale Stickstoffanstieg, ist nach der Schilddrüsenentfernung oft, aber nicht regelmäßig, geringer<sup>2</sup>. Fett- und Kohlehydratzufuhr bewirken beim hungernden Hund nach der Thyreoidektomie eine geringere Hemmung des Eiweißabbaues, als es beim normalen Tier der Fall ist<sup>3</sup>.

Auf Grund der vorliegenden Versuche<sup>4</sup> ist es nicht möglich zu entscheiden, ob die Schilddrüsenentfernung oder die Zufuhr von Schilddrüsenstoffen auf den Eiweißgehalt oder auf das Verhältnis von Albumin zu Globulin im Blutserum einen Einfluß ausübt. Der Harnstoffgehalt des Blutes thyreoopriver Tiere ist gelegentlich etwas vermehrt<sup>5</sup>.

**2. Schilddrüsenhormonzufuhr.** Die Zufuhr von Schilddrüse oder Thyroxin hat ausnahmslos eine starke Erhöhung der Stickstoffabgabe zur Folge<sup>6</sup> (Tabelle 17 u. 18). Sie bewirkt, daß beim gefütterten Tier die N-Bilanz stark negativ werden kann (siehe Abb. 26. S. 124).

Bei einem Hunde im N-Gleichgewicht dauerte z. B. in den Versuchen von BOOTHBY und Mitarbeitern die vermehrte N-Ausscheidung nach Injektion von 10 mg Thyroxin 2—3 Tage, dann wurde die N-Bilanz

KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. **11**, 351 (1917). — *Kaninchen*: KORENTSCHEWSKY. — MAIER, E.: Diss. Würzburg 1897. — MANSFELD, G., u. FR. MÜLLER: Pflügers Arch. **143**, 157 (1912). — MANSFELD u. ERNST.

<sup>1</sup> SCHENK, P.: Arch. f. exper. Path. **95**, 45 (1927). — JEANNEY, N. W., u. V. J. ISAACSON: Arch. int. Med. **22**, 174 (1918). — PAWLOW, nach KORENTSCHEWSKY. — Siehe auch UNDERHILL, F. P., u. T. SAIKI: J. of biol. Chem. **5**, 225 (1908/09).

<sup>2</sup> ABELIN, J.: Biochem. Z. **80**, 259 (1917). — MANGOLD, E.: Biochem. Z. **168**, 178 (1926). — Siehe auch MANSFELD, G., u. E. HAMBURGER: Pflügers Arch. **152**, 50 (1913). — HÄRI, P.: Ebenda **176**, 123 (1919). — SCHENK, P.: Arch. f. exper. Path. **92**, 1 (1922). — LÁNCZOS, A.: Biochem. Z. **179**, 186 (1926).

<sup>3</sup> EPPINGER, FALTA u. RUDINGER.

<sup>4</sup> LOEPER, M., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 856 (1929); **102**, 279 (1929). — COELHO, E., u. J. ROCHETA: Ebenda **108**, 193 (1931). — PARHON, C. I., u. I. ORNSTEIN: Ebenda **109**, 901 (1932). — ROSSIGNOLI, J. J., u. Mitarb.: Ebenda **113**, 450 (1933).

<sup>5</sup> WERNER, G.: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 928 (1929). — Siehe auch ROSSIGNOLI u. Mitarb.

<sup>6</sup> *Hund*: ROOS, E.: Z. physiol. Chem. **21**, 19 (1895); **22**, 18 (1896). — SCHOENDORFF, B.: Pflügers Arch. **63**, 423 (1896); **67**, 395 (1897). — MAYERLE-GEORGIEWSKY, K.: Z. klin. Med. **28**, 153 (1897). — VOIT, F.: Z. Biol. **35**, 116 (1897). — OSWALD, A.: Z. physiol. Chem. **27**, 14 (1899). — RHEINBOLDT: Z. klin. Med. **58**, 425 (1906). — EPPINGER, H., W. FALTA, u. C. RUDINGER: Z. klin. Med. **66**, 1 (1908). — UNDERHILL, F. P., u. T. SAIKI: J. of biol. Chem. **5**, 225 (1908). — ROHDE, A., u. M. STOCKHOLM: J. of biol. Chem. **37**, 305 (1918). — ABELIN. — MARK, R. E.: Pflügers Arch. **209**, 437 (1925). — KOROWITZKY, L.: Z. exper. Med. **63**, 340 (1928). — SCHITTENHELM, A.,

Tabelle 17 (nach ROOS).

Zeit	Versuch am Hund	Tägliche N-Abgabe i. D. g
21./22. I.—30./31. I. 31. I.	Vorperiode 10 Tage	3,038
31./1. II.—6./7. II.	1 Mal 3 g Schilddrüsenpulver per os d. h. 7 Tage danach	3,801
11./12. II.—15./16. II. 16. II.	5 Tage vor der zweiten Schilddrüsen- gabe 6 g Schilddrüsenpulver per os	3,395
16./17. II.—20./21. II.	d. h. 5 Tage danach	4,146

Tabelle 18 (nach OSWALD).

Tag	Versuch am Hund	Tägliche N-Abgabe g	Tag		Tägliche N-Abgabe g
1.	Vorperiode	4,93	9.	1 Mal 1 g Thyreoglobulin	4,38
2.		4,20	10.		6,57
3.		4,23	11.		6,21
4.		4,02	12.		5,33
5.		4,68	13.		5,15
6.		4,77	14.		5,26
7.		4,80	15.		5,45
8.		4,73	16.		5,90
			17.		5,98

positiv und das N-Gleichgewicht stellte sich in einigen Tagen wieder her. Auch beim hungernden oder bei dem nur mit Zucker ernährten Tiere, sowie bei dem im N-Minimum sich befindenden Tiere wird viel mehr (bis über 50% mehr) Stickstoff abgegeben. Die Höhe der N-Verluste ist von der Menge der mit eiweißfreien Nahrungstoffen zugeführten Calorien abhängig. Kohlehydratzufuhr vermindert die Stärke des N-Verlustes<sup>1</sup>. Reichliche Fettzufuhr verhindert den Stickstoffverlust nicht<sup>2</sup>.

Die vermehrt ausgeschiedene Stickstoffmenge entfällt fast ganz auf den Harnstoff. Die Abgabe der Purinbasen sowie des Ammoniaks ist nur wenig verändert<sup>3</sup>. Von den übrigen N-haltigen Ausscheidungspro-

u. B. EISLER: Z. exper. Med. **61**, 239 (1928). — KOMMERELL, B.: Biochem. Z. **208**, 112 (1929). — FONTÈS, G., u. L. THIVOLLE: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 558 (1930). — TASAKA, S., Fol. endocrin. Jap. **6**, 44 (1930). — BOOTHBY, W. M., u. Mitarb.: J. of Physiol. **74**, 376 (1932). — CANZANELLI u. RAPPORT. — *Kaninchen*: SCHITTENHELM u. EISLER. — KAWANISHI nach Ber. Physiol. **67**, 560 (1932). — *Ratten*: HILDEBRANDT, F.: Arch. f. exper. Path. **92**, 70 (1922). — Siehe auch KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. **11**, 351 (1917).

<sup>1</sup> CRAMER, W., u. R. McCALL: Quart. J. exper. Physiol. **12**, 97 (1920). — RHEINOLDT. — EPPINGER, FALTA u. RUDINGER.

<sup>2</sup> VOIT.

<sup>3</sup> SCHENK, P.: Arch. f. exper. Path. **95**, 45 (1922). — KORENTSCHEWSKY, W. G.: Z. f. exper. Path. **16**, 68 (1914). — MARK. — UNDERHILL u. SAIKI.

dukten wird nur Kreatin oft vermehrt ausgeschieden<sup>1</sup>. Die Hippursäureausscheidung im Harn wird bei Kaninchen durch Schilddrüsenfütterung gesteigert<sup>2</sup>.

Bei thyreidektomierten Hunden ist die Vermehrung der N-Ausscheidung nach Schilddrüsenzufuhr oder Thyroxininjektion stärker als bei normalen Tieren<sup>3</sup>.

Schilddrüsenverfütterung führt nicht wie Adrenalineinspritzung zu einer histologisch erkennbaren Verminderung der Eiweißspeicherung in den Leberzellen<sup>4</sup>.

Auch beim myxödematösen und beim normalen Menschen steigt, wie in sehr zahlreichen Stoffwechselfersuchen festgestellt worden ist<sup>5</sup>,

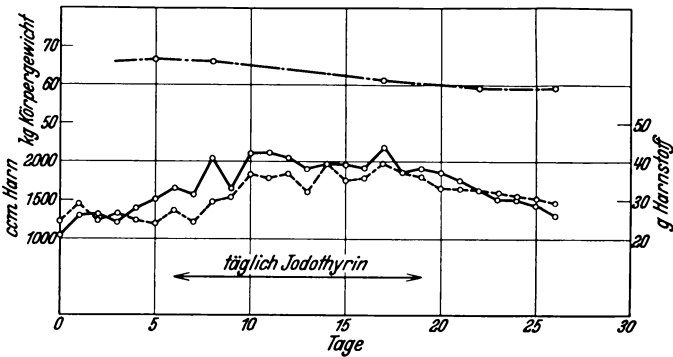


Abb. 27. Mensch. Wirkung von Jodothyron auf die Harnstoffabgabe (—) und auf die Harnmenge (---) (Nach Treupel.)

auf Schilddrüsenzufuhr oder Thyroxineinspritzung die Stickstoffabgabe an, zumal bei Myxödematösen, die bis dreimal mehr als zuvor abgeben können.

Das Mehr an ausgeschiedenem Stickstoff entfällt ebenso wie beim Tier fast ganz auf den Harnstoff-N, während die Ammoniak-, die

<sup>1</sup> GROSS, E. G., u. H. STEENBOCK, J. biol. Chem. **47**, 45 (1921). — ABELIN, I., u. W. SPICHTIN: Biochem. Z. **228**, 250 (1930) (Lit.). — BRENTANO, C.: Arch. f. exper. Path. **163**, 156 (1931) (Lit.). — BOOTHBY u. Mitarb.

<sup>2</sup> KOYASAKO, T.: Fol. endocrin. jap. **6**, 110 (1931).

<sup>3</sup> ABELIN. — FONTÈS, G., u. L. THIVOLLE: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 559 (1930).

<sup>4</sup> PASCHKIS, K.: Klin. Wschr. **1929**, 1293.

<sup>5</sup> ORD, W. M., u. E. WHITE: Brit. med. J. **1893** II, 217. — MENDEL, E.: Dtsch. med. Wschr. **1893**, 25. — VERMEHREN, F.: Ebenda 1037. — DENNIG, A.: Münch. med. Wschr. **1895**, 389, 464. — BLEIBTREU, L., u. H. WENDELSTADT: Dtsch. med. Wschr. **1895**, 346. — TREUPEL, G.: Münch. med. Wschr. **1896**, 117. — MAGNUS-LEVY. — ANDERSSON, J. A., u. P. BERGMAN: Skand. Arch. Physiol. **8**, 326 (1898). — BENJAMIN, E., u. A. V. REUSS: Jb. Kinderheilk. **67**, 261 (1908). U. a.

Aminosäuren-, die Kreatinin- und die Harnsäureabgabe<sup>1</sup> nicht oder nur wenig erhöht werden. Auch beim Menschen scheint oft eine Kreatinurie aufzutreten<sup>2</sup>.

Die Stärke des durch die Schilddrüsenzufuhr bewirkten Stickstoffverlustes ist auch beim Menschen abhängig von der Größe der Kohlehydratzufuhr<sup>3</sup>.

Der erhöhte Eiweißgehalt des Blutes der Myxödematösen und der Eiweißgehalt des Blutes Gesunder wird durch Schilddrüsenzufuhr gesenkt<sup>4</sup>.

Weitere Angaben über den Eiweißstoffwechsel nach Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten siehe bei GRAFE<sup>5</sup>.

#### d) Kohlehydratstoffwechsel.

**1. Schilddrüsenentfernung.** Die Kohlehydrattoleranz ist nach der Schilddrüsenentfernung meist erhöht gefunden worden<sup>6</sup>, zum Teil fand man aber keine eindeutige Störung der Kohlehydratverwertung<sup>7</sup>. Der Gehalt der Leber und der Muskeln an Glykogen bleibt unverändert<sup>8</sup>; auch der Glykogengehalt des Herzmuskels wird nicht sicher verändert<sup>9</sup>. Hungernde und dürstende schilddrüsenlose Tiere erhalten die Kohlehydratbestände der Leber und des Muskels wesentlich länger als normale Tiere. Das Leberglykogen schilddrüsenloser Hunde wird beim Hungern langsamer als normalerweise in das Stoffwechselgetriebe abgegeben<sup>10</sup>. Auch der Glykogenabbau in der überlebenden Leber er-

<sup>1</sup> KRAUSE, R. A., u. W. CRAMER: *J. of Physiol.* **44**, XXIII (1912). — DEUEL, H. J., u. Mitarb.: *J. of biol. Chem.* **76**, 407 (1928). — BEUMER, H., u. B. KORNUBER: *Münch. med. Wschr.* **1925**, 2057. — MAGNUS-LEVY. — LÖHR, H.: *Z. exper. Med.* **53**, 599 (1927). — BOOTHBY, W. M., u. Mitarb.: *Erg. Physiol.* **24**, 728 (1925). — Ders. u. Mitarb.: *J. Physiol.* **74**, 376 (1932).

<sup>2</sup> EIMER, K.: *Z. exper. Med.* **77**, 455 (1931). — Siehe auch: PALMER, W. W., u. Mitarb.: *J. clin. Invest.* **6**, 597 (1929).

<sup>3</sup> CRAMER, W. C., u. R. A. KRAUSE: *Proc. roy. Soc. B.* **86**, 550 (1913).

<sup>4</sup> DEUSCH, G.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **134**, 342 (1920). — FROWEIN, B.: *Z. exper. Med.* **24**, 162 (1921). — VEIL, W. H., u. H. BOHN: *D. Arch. klin. Med.* **139**, 212 (1922).

<sup>5</sup> GRAFE, E.: *Erg. Physiol.* **21**, 260 (1923).

<sup>6</sup> MC CURDY, J.: *J. of exper. Med.* **11**, 798 (1909). — FRONTALI, G.: *Arch. internat. Physiol.* **13**, 432 (1913). — JOHN, H. J.: *Endocrinology* **11**, 497 (1927). — MARK, R. E.: *Pflügers Arch.* **211**, 521 (1926).

<sup>7</sup> EPPINGER, H., W. FALTA u. C. RUDINGER: *Z. klin. Med.* **66**, 1 (1908); **67**, 380 (1909). — UNDERHILL, FR. P., u. W. W. HILDITCH: *Amer. J. Physiol.* **25**, 66 (1909). — Ders. u. T. SAIKI: *J. of biol. Chem.* **5**, 225 (1908/9). — Ders. u. N. R. BLATHERWICK: *J. of biol. Chem.* **18**, 87 (1914). — JEANNEY, N. W., u. V. I. ISAACSON: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **14**, 99 (1917). — *Arch. int. Med.* **22**, 160 (1918). — LABBÉ, M., u. G. VITRY: *C. r. Soc. Biol. Paris* **82**, 385 (1919).

<sup>8</sup> BRITTON, S. W., u. W. K. MYERS: *Amer. J. Physiol.* **84**, 132 (1928).

<sup>9</sup> FIESCHI, A.: *Z. f. exp. Med.* **86**, 387 (1933).

<sup>10</sup> NITZESCU, J. J., u. M. BENETATO: *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 896 (1928).

folgt langsamer, wenn den Tieren einige Zeit vor dem Tode die Schilddrüse entfernt worden war<sup>1</sup>.

Der *Blutzucker*<sup>2</sup> wird durch die Entfernung der Schilddrüse nicht regelmäßig verändert, oft liegt er etwas unter den Normalwerten, zumal bei Hungertieren.

**2. Die Schilddrüsenhormonzufuhr**<sup>3</sup> senkt meist die Zuckertoleranz. Doch ist die Kohlehydratoxydation, wenn überhaupt, so nur wenig verschlechtert<sup>4</sup>.

Übereinstimmend wird berichtet, daß die Verfütterung von Schilddrüsenstoffen oder die Injektionen von Thyroxin den Glykogenbestand des Körpers tiefgreifend beeinflussen. Nach der Zufuhr sinkt der *Glykogenvorrat* der Leber tief ab<sup>5</sup>, so daß sie nach einigen Tagen

<sup>1</sup> SIEGEL, R.: Klin. Wschr. **1929**, 1069. — BURN, J. H., u. H. P. MARKS: J. of Physiol. **60**, 131 (1925).

<sup>2</sup> JEANNEY u. ISAACSON (1917). — BOE, G.: Biochem. Z. **64**, 450 (1914). — HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 1242 (1920); **93**, 877 (1925). — MARK, R. E.: Pflügers Arch. **211**, 521 (1926). — KAMADA, A.: Mitt. med. Akad. Kioto **2**, 108 (1928). — BODANSKY, A., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. Med. **20**, 195 (1923). — Ders.: Amer. J. Physiol. **69**, 498 (1928). — MANSFELD, G., u. L. SZIRTES: Arch. f. exper. Path. **130**, 1 (1928). — WERNER, G.: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 926 (1929). — KUSAKA, S.: Jap. J. Gastroenterol. **4**, 139 (1932). — Siehe auch GÜNTHER, H.: Endokrinol. **4**, 96 (1929).

<sup>3</sup> TSUBURA, S.: Biochem. Z. **143**, 248 (1923). — MARK. — LABBÉ u. VITRY. — TIITSO, M.: Nach Ber. Physiol. **37**, 816 (1926). — KURIYAMA, TH.: Amer. J. Physiol. **43**, 481 (1917). — CRAMER, W., u. R. A. KRAUSE: Proc. roy. Soc. London B. **86**, 550 (1913). — Dies.: J. of Physiol. **44**, XXIII (1912).

<sup>4</sup> CRAMER, W., u. R. McCALL: Quart. J. exper. Physiol. **12**, 81, 97 (1920). — ABELIN, J.: Biochem. Z. **129**, 6, 41 (1922). — ALTHAUSEN, T. L., u. E. THOENES: Arch. of int. Med. **50**, 46 (1932).

<sup>5</sup> CRAMER, u. KRAUSE. — ALBERTONI, P.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **65**, 63 (1916). — KURIYAMA, SH.: Amer. J. Physiol. **43**, 481 (1917). — HERRING, P. T.: Quart. J. exper. Physiol. **11**, 231 (1917). — PARHON, M.: J. Physiol. et Path. gén. **15**, 75 (1918); **19**, 198 (1921). — Ders.: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 140 (1920). — ABELIN, J., u. Mitarb.: Biochem. Z. **102**, 39 (1920). — Endocrinology **2**, 248 (1928). — EHRISMANN, O.: Arch. f. exper. Path. **121**, 299 (1927). — FUKUI, F.: Pflügers Arch. **210**, 410 (1925). — BöSL, O.: Biochem. Z. **202**, 299 (1928). — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **219**, 588 (1928). — Dies.: Z. exper. Med. **68**, 1 (1929); **72**, 472 (1930). — HAENDEL, M., u. A. MUNILLA: Biochem. Z. **212**, 35 (1929). — DRESEL, K., u. M. GOLDNER: Verhdl. deutsch. Ges. inn. Med. **41**, 534, (1929). — KUGELMANN, B.: Klin. Wschr. **1930**, 1533. — MURAO, K.: Fol. endocrin. jap. **6**, 58, 118 (1930/31). — KNITTEL, G., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **76**, 362 (1931). — STOCKHEIM, W.: Pflügers Arch. **228**, 469 (1931). — LAWRENCE, R. D., u. R. A. McCANCE: Biochem. J. **25**, 570 (1931). — ALTHAUSEN u. THOENES. — SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Z. exp. Med. **86**, 383 (1933). — BONG, E.: Pflügers Arch. **232**, 482 (1933).



nur noch Spuren enthält (alte Tiere sind empfindlicher als junge). Nach der Beendigung der Zufuhr werden die Glykogenspeicher der Leber innerhalb weniger Tage aufgefüllt, und zwar auf Mengen, die über den Normalwerten liegen<sup>1</sup>.

Der Muskelglykogen- und Lactazidogenvorrat wird durch das Schilddrüsenhormon weniger gesenkt<sup>2</sup>. Die Herzglykogenmenge sinkt dagegen stark ab<sup>3</sup>. Keine oder geringe Veränderungen des Glykogengehaltes wurden gefunden im Magen und in der Niere<sup>4</sup> und im Knorpel<sup>5</sup>.

Durch Hunger<sup>6</sup> wird der Glykogengehalt in Leber und Herzmuskel hyperthyreotischer Tiere nicht mehr wesentlich vermindert; dagegen sinkt der Glykogengehalt des Skelettmuskels, welcher durch die Schilddrüsenhormonzufuhr weniger stark beeinflusst wird, im Hunger ab. Dementsprechend wirkt die Applikation von Schilddrüsenstoffen bei Hungertieren<sup>7</sup> nur wenig auf den Glykogengehalt der Organe ein.

Reichliche Nahrungszufuhr kann die Leberglykogenabnahme hemmen. Fettzufuhr im Beginn der Schilddrüsenwirkung war sogar imstande, bei gleichzeitiger Kohlehydratzufuhr, die Glykogenverarmung der Rattenleber ganz zu verhindern. Auch durch Caseinzufuhr und durch vitaminreiche Nahrung gelang es, den normalen Bestand der Leber an Glykogen trotz Zufuhr von Schilddrüsenstoffen zu erhalten<sup>8</sup>.

Bei Ratten, welche seit längerer Zeit mit Thyroxin behandelt worden waren und bei denen der Glykogenbestand des Gesamtkörpers sehr niedrig war, konnten ABDERHALDEN und WERTHEIMER keine Erhöhung

<sup>1</sup> KURIYAMA.

<sup>2</sup> ALBERTONI. — ABDERHALDEN u. WERTHEIMER. — CRAMER, W., u. R. MCCALL: Quart. J. exper. Physiol. **11**, 59 (1917). — HOET, J. P., u. H. P. MARKS: Proc. roy. Soc. Lond. B. **100**, 72 (1926). — PARHON. — BÖSL. — HAENDEL u. MUNILLA. — IRVING, L., u. H. J. DEUTICKE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 559 (1927). — MURAO. — BRENTANO, C.: Arch. f. exper. Path. **163**, 156 (1931). — STOCKHEIM. — LAWRENCE u. McCANCE. — BUELL, M. V., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **98**, 645 (1932). — ANDRUS, C.: Amer. Heart J. **8**, 66 (1932/33). — SCHITTENHELM u. EISLER.

<sup>3</sup> HAENDEL u. MUNILLA. — DEFAUW, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 228 (1930). — STOCKHEIM — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. **72**, 472 (1930). — RAKE, G., u. D. MCEACHERN: J. of exper. Med. **54**, 23 (1931). — LAWRENCE u. McCANCE. — BUELL u. Mitarb. — MICHELAZZI, A. M.: Pathologica **24**, 623 (1932) — ANDRUS. — FIESCHI, A.: Z. exper. Med. **86**, 389, 413 (1933).

<sup>4</sup> LAWRENCE u. McCANCE.

<sup>5</sup> SCHITTENHELM u. EISLER.

<sup>6</sup> LAWRENCE u. McCANCE. — STOCKHEIM.

<sup>7</sup> STOCKHEIM. — Siehe auch ALTHAUSEN u. THOENES.

<sup>8</sup> ABELIN, I., u. Mitarb.: Biochem. Z. **174**, 232 (1926); **228**, 165, 189, 211 (1930). — Siehe dagegen ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. **68**, 1 (1929). — Siehe auch KNITTEL, G., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **76**, 362 (1931). — MAGISTRIS, H.: C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 397 (1932). — Ders.: Rev. Soc. Argent. Biol. **8**, 297 (1932).

des Glykogenbestandes erzielen, wenn sie Dextrose oder Lävulose, Milchsäure oder Brenztraubensäure, oder Glykokoll zuführten. Nur Alanin soll zu einer geringen Erhöhung des Glykogenbestandes führen. Auch Fettzufuhr begünstigte die Glykogenbildung aus Traubenzucker nicht. Bei hyperthyreotischen Meerschweinchen war dagegen noch eine Glykogenbildung aus Traubenzucker festzustellen, jedoch wurde der Glykogengehalt des Herzens nicht erhöht<sup>1</sup>.

Die Abnahme des Leberglykogens ist die Folge einer Hemmung der Fähigkeit zur Glykogensynthese<sup>2</sup>. Diese Hemmung halten CRAMER und McCALL für die Ursache der vermehrten Eiweißoxydation nach Thyreoidcazufuhr. Dazu kommt eine Zunahme der Tendenz zum Glykogenabbau<sup>3</sup>; die Leber mit Thyroxin behandelte Tiere verliert, wenn sie außerhalb des Körpers künstlich durchströmt wird, ihr Glykogen rascher als die isolierte Leber normaler Tiere.

Die oxydationsvermehrnde Wirkung verfütterter Schilddrüse fehlt, wie zu erwarten ist, nicht, wenn die Tiere vorher durch Phlorrhizinvergiftung glykogenarm gemacht werden<sup>4</sup> (vgl. S. 159).

Der Zuckergehalt im Herzmuskel und im Skelettmuskel von Kaninchen, welche mit Thyroxin hyperthyreotisch gemacht worden waren, war nicht deutlich verschieden von dem Zuckergehalt der Muskeln normaler Tiere<sup>5</sup>. Nach Schilddrüsenverfütterung<sup>6</sup> tritt eine höchstens unbedeutende Steigerung des *Blutzuckers* auf. Auch Thyroxin<sup>7</sup> hat eine nur ganz geringe blutzuckerermehrende Wirksamkeit — auch bei schilddrüsenlosen Tieren.

Zur Glykosurie kommt es meist selbst bei extremer Stoffwechselsteigerung nicht. Vielleicht beruhen die nach langanhaltender Ver-

<sup>1</sup> ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. **72**, 472 (1930).

<sup>2</sup> CRAMER u. KRAUSE. — Ders. u. McCALL. — KURIYAMA. — ABELIN u. Mitarb. — LAWRENCE u. McCANCE; siehe auch BUELL u. Mitarb.

<sup>3</sup> MARKS, H. P.: J. of Physiol. **60**, 402 (1925).

<sup>4</sup> HARRISBERGER, W.: Biochem. Z. **121**, 64 (1921).

<sup>5</sup> ANDRUS.

<sup>6</sup> KURIYAMA. — NAKAHAYASHI, SH., u. J. ABELIN: Biochem. Z. **147**, 544 (1924). — MARK. — BOE. — KAMADA. — KAMIMURA, N.: Mitt. med. Fak. Tokio **23** (1919) (nach TSUBURA). — TSUBURA, S.: Biochem. Z. **143**, 248 (1923). — HOSHI, T.: Tohoku J. exper. Med. **7**, 422 (1926). — SHPINER, L. B.: Amer. J. Physiol. **83**, 135 (1927). — HANCHER, H. G.: Amer. J. Physiol. **75**, 1 (1926). — PARHON, C. I., u. H. DEREVICI: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 246 (1928). — Siehe auch GÜNTHER. — STOCKHEIM, W.: Pflügers Arch. **228**, 469 (1931).

<sup>7</sup> BODANSKY, A., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **69**, 498 (1924). — SUNDBERG, G. A.: Studien über die Blutzuckerregulation. Stockholm 1925. — PARHON, C. I., u. H. DEREVICI: C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 388 (1931). — ZUNZ, E., u. J. LA BARRE: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 225 (1931). — Dies.: Arch. internat. de Physiol. **35**, 286 (1932). — BONG.

fütterung von sehr viel Schilddrüse beobachteten Glykosurien auf einer Schädigung des Inselzellengewebes (siehe S. 430).

Bei langdauernder Schilddrüsenfütterung sinkt der Blutzucker der Kaninchen nach dem Verschwinden des Leberglykogens auf sehr niedrige Werte ab, und die Tiere sterben an hypoglykämischen Krämpfen<sup>1</sup>.

Die Injektion von Thyroxin senkt beim Kaninchen den *Gesamt-Kohlenstoff-Gehalt* des Blutes und vermindert die Fähigkeit des Blutes, infrarote Strahlen zu absorbieren. Die Leber absorbiert infrarotes Licht nach der Thyroxininjektion stärker<sup>2</sup>.

Die *Glykolyse* des Blutes außerhalb des Körpers wird durch den Zusatz von Schilddrüsenauszug nicht beeinflusst<sup>3</sup>.

Beim *Menschen* wird der *Blutzucker* nach Thyroxinzufuhr nur wenig erhöht<sup>4</sup>. Ein Einfluß auf die Geschwindigkeit der *Dextroseverbrennung* konnte bei Zufuhr von Schilddrüse per os nicht nachgewiesen werden<sup>5</sup>.

#### e) Fettstoffwechsel.

Der Fettgehalt des Körpers zeigt nach der *Schilddrüsenentfernung* eine Neigung zur Zunahme, doch bildet sich keineswegs eine ausgesprochene Fettsucht aus. Der Fett- und Lipoidgehalt des Blutes steigt an<sup>6</sup>.

Nach der Thyreoidektomie wurde eine Cholesterinvermehrung im Blute und in den Nebennieren festgestellt<sup>7</sup>, wohl als Folge einer Hemmung der Cholesterinesterspaltung. Der Cholesteringehalt des Blutes schilddrüsenloser Kaninchen lag in den Versuchen von KUNDE mit 175—190 mg/100 ccm Blut um 100% über dem der normalen Kontrolltiere.

Nach der *Schilddrüsen-* oder *Thyroxinzufuhr* tritt eine hochgradige Abnahme des Körperfettes ein<sup>8</sup>. Der Verlust an Muskelfett kann bis zu 70% des Normalwertes betragen. In dem durch langdauernde

<sup>1</sup> BURN, J. H., u. H. O. MARKS: J. of Physiol. **60**, 131 (1925). — MARKS.

<sup>2</sup> GIGON, A., u. M. NOVERRAZ: Z. exper. Med. **71**, 525 (1930).

<sup>3</sup> MACKENZIE, G. M.: J. of exper. Med. **22**, 757 (1915).

<sup>4</sup> LÖHR, H.: Z. exper. Med. **53**, 599 (1926).

<sup>5</sup> HOLM, K.: Z. exper. Med. **37**, 52 (1923).

<sup>6</sup> HECKSCHER, H.: Biochem. Z. **158**, 417, 422 (1925). — BAUMANN, E. J., u. O. M. HOLLY: Amer. J. Physiol. **75**, 618 (1925). — WERNER, G. H.: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 928 (1929). — SAKURAI, SH.: Jap. J. exper. Med. **9**, 15 (1930). — NAKAZAWA, M.: Fol. endocrin. jap. **6**, 66 (1930). — PARHON, C. I., u. I. ORNSTEIN: C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 901 (1932).

<sup>7</sup> RÉMOND, A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 445 (1924). — HECKSCHER, H.: Biochem. Z. **158**, 417 (1925). — ONIZAWA, J.: J. of Biochem. **10**, 425 (1929). — KUSAKA. — KUNDE, M. M., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **99**, 469 (1932). — Siehe auch TURNER, K. B., u. G. B. KHAYAT: J. of exper. Med. **58**, 127 (1933). — Weitere Lit. siehe bei DUNCAN, A. G.: J. ment. Sci. **77**, 332 (1931).

<sup>8</sup> ABELIN, I., u. P. KÜRSTEINER: Biochem. Z. **198**, 19 (1928). —

Thyroxinfütterung verminderten Depotfett der Ratte ist der Anteil an ungesättigten Fettsäuren vergrößert<sup>1</sup>. Das Verhalten des respiratorischen Quotienten wies in einem Teil der Versuche auf vermehrte Fettoxydation hin<sup>2</sup>.

Die Angaben über das Leberfett sind widersprechend; zum Teil tritt bei Ratten nach Thyroxin eine erhebliche Fettinfiltration der Leberzellen ein<sup>3</sup>, zum Teil konnte bei Ratten und Hunden keine Leberfettung festgestellt werden<sup>4</sup>.

Die Schilddrüsenverfütterung erniedrigt die Blutcholesterinwerte der Hunde um einen geringen Betrag<sup>5</sup>; sie senkt den Cholesteringehalt im Blute hypothyreotischer und vor der Behandlung normaler Kaninchen<sup>6</sup>. Der Cholesteringehalt der Leber schilddrüsengefütterter Meerschweinchen ist erhöht<sup>7</sup>; der Cholesteringehalt des Herzens ist vermindert<sup>8</sup>.

Thyreoideafütterung hemmt die durch Cholesterinzufuhr bewirkte Atheromatose<sup>9</sup>; die intravenöse Injektion von Thyroxin in Dosen, welche ungefähr den verfütterten Schilddrüsenangaben entsprachen, schützten in den Versuchen von TURNER weniger sicher vor der Cholesterin-Atheromatose als das verfütterte Schilddrüsenpulver.

Nach TURNER und KHAYAT führte die gleichzeitige Verfütterung von Cholesterin und von großen Dosen Kaliumjodid bei normalen Kaninchen nicht zu einer Erhöhung des Cholesteringehaltes im Blute, und es waren keine atheromatösen Veränderungen an den Gefäßen festzustellen. Wurden Kaliumjodid und Cholesterin in gleicher Weise bei *schilddrüsenlosen* Tieren verfüttert, so stieg der Cholesterinspiegel im Blute an und Kaliumjodid verhinderte die Atheromatose nicht.

Seit LEICHTENSTERN<sup>10</sup> Beobachtung, daß bei Fettleibigen durch Schilddrüsengaben starke Gewichtsabnahmen zu erzielen sind, wird die Zufuhr von Schilddrüsenstoffen zur Entfettung verwandt.

KOMMERELL, B.: Biochem. Z. **208**, 112 (1929). — OMURA, S.: Fol. endocrin. jap. **5**, 118 (1930). — NAKAZAWA, M.: Ebenda **6**, 82 (1931).

<sup>1</sup> REED, L. L., u. Mitarb.: J. biol. Chem. **96**, 313 (1932).

<sup>2</sup> VOIT. — KOMMERELL. — BOOTHBY, W. M., u. Mitarb.: J. of Physiol. **74**, 376 (1932). — Siehe auch BABA, T.: Tohoku J. exper. Med. **17**, 154 (1931).

<sup>3</sup> OSHIMA, Z.: Z. exper. Med. **64**, 694 (1929).

<sup>4</sup> ABELIN, I., u. Mitarb.: Biochem. Z. **174**, 232 (1926); **198**, 19 (1928). — STOCKHEIM.

<sup>5</sup> TRIFON, N.: C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 233 (1929).

<sup>6</sup> WESTRA, J. J., u. M. M. KUNDE: Proc. Soc. exper. Biol. Med. **29**, 677 (1932). — Dies.: Amer. J. Physiol. **103**, 1 (1933).

<sup>7</sup> SAKAI, H.: Biochem. Z. **216**, 32 (1929).

<sup>8</sup> PARHON, C. I., u. M. CAHANE: C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 113 (1932).

<sup>9</sup> MURATA nach SHAPIRO, SH.: J. of exper. Med. **45**, 595 (1927). — TURNER, K. B.: Ebenda **58**, 115 (1933). — Ders. u. G. B. KHAYAT: Ebenda **127**. — FRIEDLAND, I. B.: Z. exper. Med. **87**, 683 (1933).

<sup>10</sup> LEICHTENSTERN, O.: Dtsch. med. Wschr. **1894**, 932. — WENDELSTADT: Ebenda 934. — YORK-DAVIES, N. E.: Brit. med. J. **1894**, II, 42, 158. —

Nach Schilddrüsenapplikation sinkt beim Menschen der Fettgehalt des Blutes<sup>1</sup>.

Schon MAGNUS-LEVY<sup>2</sup> hat betont, daß der Gewichtsverlust bei der Entfettungskur zum größten Teil auf Wasser- und Eiweißverlust zu beziehen ist. Die Zufuhr von Schilddrüsenstoffen bedingt nur eine geringe wirkliche Entfettung (Näheres siehe bei GRAFE<sup>3</sup>).

#### f) Intermediärer Stoffwechsel.

Nach der Zufuhr von Schilddrüse ist bei Ratten und Hunden eine starke Zunahme der  $\beta$ -Oxybuttersäure- und Acetessigsäureausscheidung festzustellen<sup>4</sup>.

Die Acetaldehydbildung in dem Leberbrei von Kaninchen, der 6—7<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Stunden lang der Autolyse überlassen wird, steigt meist bei Zusatz von etwa 1 mg Thyroxin<sup>5</sup>.

Der Gehalt an Milchsäure ist bei Kaulquappen, die 2 Tage lang unter Thyroxineinfluß stehen, um 50% höher als bei den Kontrolltieren<sup>6</sup>. Nach Thyroxininjektion steigt der Milchsäuregehalt im Blute des Kaninchens, parallel mit dem Sauerstoffverbrauch, etwas an<sup>7</sup>. Im Blute des Basedowkranken liegen die Werte des Milchsäuregehaltes bei Körperruhe an der oberen Grenze des Streubereiches der Werte gesunder Menschen. Aber schon eine geringe Arbeitsleistung, die den Milchsäurespiegel des Gesunden nicht verändert, führt beim Basedowkranken zu einem deutlichen Anstieg<sup>8</sup>.

Bei Kaninchen, welche durch Verfütterung von Schilddrüsenpulver hyperthyreotisch gemacht worden waren, hat KATO<sup>9</sup> die Veränderung des Blutmilchsäuregehaltes nach einem Tetanus der Extremitätenmuskulatur näher untersucht. Beim normalen Tier wurde durch

---

Siehe auch THIELE, O., u. O. NEHRING: Z. klin. Med. 30, 41 (1896). — MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. 33, 258 (1897).

<sup>1</sup> BING, H. J. u. H. HECKSCHER: Biochem. Z. 162, 32 (1925). — PARHON, C. I., u. I. ORNSTEIN: C. r. Soc. Biol. Paris 108, 303 (1931).

<sup>2</sup> MAGNUS-LEVY.

<sup>3</sup> GRAFE, E.: Die patholog. Physiol. des Gesamtstoff- und Kraftwechsels, S. 258. München 1923. — THANNHAUSER, S. J.: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten, Berlin 1929. S. 48.

<sup>4</sup> NAKANO, Y.: Nach Ber. Physiol. 39, 217 (1927). — ABELIN, I., u. A. JORDI: Z. exper. Med. 68, 20 (1929).

<sup>5</sup> SIMON, A.: Biochem. Z. 189, 265 (1927).

<sup>6</sup> HAFFNER, F.: Klin. Wschr. 1927, 1932.

<sup>7</sup> EICHLER, O., u. R. SANDERS: Klin. Wschr. 1930, 1618.

<sup>8</sup> DRESEL, K., u. Mitarb.: Klin. Wschr. 1929, 294. — KÖNIG, W.: Klin. Wschr. 1929, 634. — BIER, A.: Klin. Wschr. 1929, 1306. — MOHOS, E., u. A. SCHOLTZ: Dtsch. Arch. klin. Med. 171, 397 (1931). — THADDEA, S., u. A. WALY: Z. klin. Med. 124, 15 (1933). u. a.

<sup>9</sup> KATO, K.: Tohoku J. exper. Med. 21, 257 (1933).

5 Minuten lang dauernde faradische Reizung der Nervi ischiadici der Milchsäuregehalt des arteriellen Blutes während der Reizperiode zu einem Anstieg gebracht von 16,84 mg/% auf 22,45 mg/% (i. D. von 5 Versuchen); 30 Minuten nach dem Beginn der Reizung war der Ausgangswert wieder erreicht. Bei hyperthyreotischen Tieren stieg der Milchsäuregehalt während der Reizung von 18,88 mg/% auf 27,24 mg/%; 30, 70 bzw. 90 Minuten nach dem Beginn der Reizung zeigte er mit 24,88, 27,04 bzw. 26,23 mg/% noch die gleiche Höhe wie am Ende der Reizperiode (siehe auch S. 160).

Nach längerer Thyroxinzufuhr beim Kaninchen war der Milchsäuregehalt des *Herzmuskels* zum Teil etwas höher, zum Teil ebenso hoch wie im Herzmuskel normaler Tiere<sup>1</sup>.

Der Gehalt an säurelöslichem Gesamtphosphor und die Verteilung des Phosphors auf die einzelnen Fraktionen wurde durch die Vergiftung mit Thyroxin nicht verändert<sup>2</sup>. Bei schwerer Vergiftung mit Schilddrüsenstoffen scheint der Phosphorgehalt des Herzens bei Kaninchen und Katzen abzunehmen<sup>3</sup>.

Die *Skelettmuskeln* der Tiere, welche an Schilddrüsenvergiftung gestorben sind, werden auffallend rasch totenstarr<sup>4</sup>. Der Milchsäuregehalt der Skelettmuskeln ist bei leichter Hyperthyreose durch Thyroxinbehandlung bei Katze und Kaninchen etwas erhöht; bei schwerer Vergiftung ist er stark erniedrigt<sup>5</sup>. Im Muskelbrei von Kaninchen, welche nach der Schilddrüsenzufuhr verstorben sind, ist die Hexosephosphorsäureester-Synthese aufgehoben<sup>6</sup>.

Unter dem Einfluß der Thyroxinbehandlung kann die Monobromessigsäurevergiftung die Milchsäurebildung im Muskel nicht vollständig unterdrücken<sup>7</sup>.

Der Gehalt an säurelöslichem Gesamtphosphor war im Muskel der mit Thyroxin vergifteten Katze niedriger als im normalen Muskel. Die relative Verteilung auf die einzelnen phosphorhaltigen Fraktionen war nicht verändert<sup>2</sup>.

Bei der *Autolyse* des *Herzmuskels* hyperthyreotischer Katzen war

<sup>1</sup> MCEACHERN, D., u. Mitarb.: J. clin. Invest. **9**, 16 (1930). — ANDRUS, E. C.: Amer. Heart J. **8**, 66 (1932).

<sup>2</sup> BUELL, M. V., u. M. B. STRAUSS: J. of biol. Chem. **97**, LXV (1932). — BUELL, M. V., u. Mitarb.: Ebenda **98**, 645 (1932).

<sup>3</sup> BUELL u. Mitarb. — FIESCHI, A., u. M. GAVAZZETI: Riv. pat. sper. **9**, 19 (1932).

<sup>4</sup> HOET, J. P., u. H. P. MARKS: Proc. roy. Soc. London **100**, 72 (1926). — RAKE, G., u. D. MCEACHERN: J. of exper. Med. **54**, 23 (1931).

<sup>5</sup> IRVINE, L., u. H. J. DEUTICKE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 559 (1927). — ANDRUS nach BUELL u. Mitarb. — BUELL u. Mitarb.

<sup>6</sup> IRVINE u. DEUTICKE.

<sup>7</sup> FREUND, H.: Dtsch. med. Wschr. **1931**, 1229.

ein Unterschied gegenüber dem normalen Herzmuskel in bezug auf die Milchsäurebildung und in bezug auf das Verhalten der säurelöslichen Phosphorverbindungen nicht festzustellen<sup>1</sup>.

Bei der *Autolyse* des *Skelettmuskels* hyperthyreotischer Katzen war im Gegensatz zum Verhalten des Herzmuskels die Milchsäureproduktion stark eingeschränkt. Nach BUELL und Mitarbeitern wurden z. B. innerhalb der gleichen Autolyseperiode im Muskel des hyperthyreotischen Tieres nur 20—30% der Milchsäuremenge des normalen Muskels gebildet. Auch nach geringen Thyroxindosen, welche den Glykogengehalt des Muskels kaum veränderten, war die autolytische Milchsäureproduktion schon deutlich herabgesetzt. Die Hexosephosphorsäureesterbildung war im autolisierenden Muskel der hyperthyreotischen Tiere aufgehoben. Die Geschwindigkeit, mit welcher bei der Autolyse aus Phosphagen und Adenylpyrophosphat anorganischer Phosphor freigesetzt wurde, zeigt keinen Unterschied gegenüber dem Vorgang im normalen Muskel.

Nach BRUGSCH und HORSTERS<sup>2</sup> wird Hexosediphosphorsäureester in der isolierten Leber eines *thyreoidektomierten* Hundes besser gespalten als in der Leber normaler Tiere.

#### g) Zentralnervensystem.

Mit der näheren Analyse des Einflusses der Schilddrüsenentfernung auf die psychischen Leistungen der Säugetiere haben sich nur wenige Untersucher befaßt. Es ist nicht zu entscheiden, wie stark eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Zentralnervensystems beteiligt ist an der Herabsetzung der allgemeinen physischen Aktivität der Säugetiere<sup>3</sup>, welche nach der vollständigen oder nahezu vollständigen Thyreoidektomie eintritt. Nach LIDELL und SIMPSON<sup>4</sup> ist bei schilddrüsenlosen Schafen die Reaktion auf Nahrungsgegenwart, die Fluchtbewegung auf Schreckreize und Berührungsreize abgeschwächt, während die Fluchtbewegung auf faradische Schmerzreizung und der Herdentrieb erhalten bleiben.

Bei Hühnern und Hunden<sup>5</sup> läßt sich nachweisen, daß bedingte Reflexe nach der Schilddrüsenentfernung schwerer auszulösen sind,

<sup>1</sup> BUELL u. Mitarb.

<sup>2</sup> BRUGSCH, TH., u. H. HORSTERS: *Biochem. Z.* **155**, 459 (1925).

<sup>3</sup> LIDELL, H. S., u. E. D. SIMPSON: *Amer. J. Physiol.* **72**, 63 (1925). — RICHTER, C. P.: *Endocrinology* **17**, 73 (1933). — U. a.

<sup>4</sup> LIDELL, H. S.: *Quart. J. exper. Physiol.* **13**, 191 (1923). — *Amer. J. Physiol.* **72**, 221 (1925); **75**, 579 (1926).

<sup>5</sup> ZAWADOWSKY, B. M., u. Mitarb.: *Z. vergl. Physiol.* **9**, 113 (1929); **16**, 89 (1932). — *Pflügers Arch.* **220**, 155 (1928) (Lit.); **223**, 534, 549 (1929). — ASIMOFF, G.: *Ebenda* 350. — Siehe auch CRISLER, G., u. Mitarb.: *Am. J. Physiol.* **103**, 68 (1933).

während die Zufuhr kleiner Schilddrüsenmengen die Stärke bedingter Reflexe steigert, ihre Latenzzeit abkürzt, also die Reaktionsfähigkeit des Großhirns verbessert. Bei thyreoidektomierten Kaninchen verschwindet die reflektorische Kontraktion des Hautmuskels bei Berührung des Rückens<sup>1</sup>; wenn Schilddrüse verfüttert wird, so tritt der Reflex nach einer Latenzzeit von 2—3 Wochen wieder auf.

Nach POPOW und KUDRIAWZEW<sup>2</sup> und nach JEDLOWSKI<sup>3</sup> wirkt die Schilddrüsenverfütterung bei decerebrierten Tauben, Hühnern und Meerschweinchen stärker auf den Stoffwechsel als bei normalen Tieren. Die Abmagerung ist stärker; die Zeit bis zum Tode ist kürzer. Über den Zusammenhang zwischen dieser Begünstigung der Schilddrüsenwirkung und der Entfernung des Großhirnes ist nichts bekannt.

Bei Ratten wurden nach längerer Schilddrüsenzufuhr tetanische Zustände beobachtet<sup>4</sup>, deren Wesen nicht bekannt ist.

#### h) Kreislauf.

**1. Schilddrüsenentfernung.** Genaue Untersuchungen über das Verhalten des Kreislaufes der Säugetiere, die seit ihrer Jugend der Schilddrüse beraubt sind, fehlen noch. Nach JEANDELIZE und PARISOT<sup>5</sup> u. a. sinkt der Blutdruck ab. Während die Kontrolltiere (Kaninchen), die vom gleichen Wurf stammten, einen Druck von 90—125 (im Durchschnitt von 110) mm Hg halten, war der Druck bei den 1 bis fast 8 Monate zuvor thyreoidektomierten Tieren nur 60—97 (im Durchschnitt 79) mm Hg.

Ob durch die Schilddrüsenexstirpation die Empfindlichkeit des Kaninchens und der Katze gegen die intravenöse Infusion von Strophanthin verändert wird, ist aus den vorliegenden Versuchen nicht abzuleiten<sup>6</sup>.

Die überlebenden Herzen längere Zeit zuvor thyreoidektomierter Meerschweinchen zeigen eine normale Empfindlichkeit gegen Digitalis und Strophanthin; Coffein und Adrenalin wirken dagegen schwächer<sup>7</sup>.

Das reticulo-endotheliale System ist nach der Thyreoidektomie schwächer tätig<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> KUNDE, M. M., u. M. NEVILLE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 776 (1929). — Dies.: Am. J. Physiol. **92**, 457 (1930).

<sup>2</sup> POPOW, N. A., u. A. A. KUDRJAWZEW: Pflügers Arch. **223**, 329 (1929).

<sup>3</sup> JEDLOWSKI, P.: Arch. del. Istit. Biochim. ital. **4**, 9 (1932).

<sup>4</sup> CAMERON, A. T.: Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Suppl. 78. — Ders. u. J. CARMICHAEL: Zit. S. 39, Note 4.

<sup>5</sup> JEANDELIZE, P., u. J. PARISOT: C. r. Soc. Biol. Paris **65**, 777 (1908). — J. Physiol. et Path. gén. **12**, 331 (1910).

<sup>6</sup> LENDLE, L.: Arch. f. exper. Path. **169**, 392 (1933). — FREUND, H.: Ebenda **167**, 73 (1932).

<sup>7</sup> KÖNIG, W.: Arch. f. exper. Path. **134**, 29, 36 (1928).

<sup>8</sup> JAFFÉ, R. H.: Z. exper. Med. **62**, 538 (1928).



**2. Schilddrüsenhormonzufuhr.** Nach der Schilddrüsenzufuhr oder Thyroxineinspritzung wird der Puls der Säugetiere viel frequenter<sup>1</sup>. Besonders ausgesprochen ist die Beschleunigung der Herzfrequenz beim Hunde. Es tritt bei starker Hyperthyreose Vorhofflattern auf<sup>2</sup>. Daß sich Tiere, bei denen zuvor das Ganglion stellatum entfernt worden ist, gegenüber der Vergiftung mit Schilddrüsenstoffen anders verhalten als normale Tiere, konnte nicht bestätigt werden<sup>3</sup>. Bei Kaninchen und Meerschweinchen fehlt manchmal die Tachykardie<sup>4</sup>. Die Frequenz des ausgeschnittenen Herzens<sup>5</sup> von Kaninchen und Hunden ist nach der Vorbehandlung der Tiere mit Thyroxin höher als die der Herzen normaler Tiere.

Die Pulsfrequenz des *Menschen steigt sowohl bei längeranhaltender Schilddrüsenverfütterung*<sup>6</sup> als auch nach Thyroxin<sup>7</sup> in größeren Gaben an, nicht selten bis zu 120 Schlägen in der Minute.

Wie auf S. 113 berichtet wurde, entwickelt sich bei längerdauernder Behandlung mit Schilddrüsenstoffen, welche zu hyperthyreotischen Erscheinungen führt, eine Herzhypertrophie<sup>8</sup>. Nach SMITH und MAC KAY<sup>9</sup> besteht bei hyperthyreotischen Ratten eine Proportionalität zwischen der Höhe des Grundumsatzes und dem relativen Herzgewicht.

Die älteren Angaben über die Wirkung von Schilddrüsenauszügen auf den Blutdruck<sup>10</sup> können übergangen werden, da hierbei ungereinigte

<sup>1</sup> Z. B. LANZ, O.: Dtsch. med. Wschr. 1895, 597. — HELLIN, D.: Arch. f. exper. Path. 40, 121 (1898). — GEORGIEWSKY, K.: Z. klin. Med. 28, 153 (1897). — FÜRTH, O. v., u. K. SCHWARZ: Pflügers Arch. 124, 113 (1908). — CARLSON, A. J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 30, 129 (1912). — ALBERTONI, P.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 65, 63 (1916). — MARK, R. E.: Pflügers Arch. 209, 437 (1925). — KUNDE, M. M.: Amer. J. Physiol. 82, 195 (1927). — PARHON, C. I., u. H. DEREVICI: C. r. Soc. Biol. Paris 107, 386 (1931). — PRIESTLEY, J. T., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 98, 357 (1931). — LEWIS, J. K., u. D. Mc EACHERN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 504 (1931). — RAKE u. Mc EACHERN. — YATER, W. M.: Amer. J. Physiol. 98, 338 (1931). — Ders.: Amer. Heart J. 8, 1, 143 (1932). — ANDRUS, E. C.: Ebenda 66. — MENNE, F. R., u. Mitarb.: Ebenda 75. — U. a.

<sup>2</sup> ENDERLEN, E., u. H. BOHNENKAMP: Dtsch. Z. Chir. 200, 129 (1927). — KUNDE.

<sup>3</sup> McINTYRE, M.: Amer. J. Physiol. 99, 261 (1931/32).

<sup>4</sup> ALBERTONI. — HERZFELD, E.: Z. exper. Med. 53, 332 (1926) u. a.

<sup>5</sup> Siehe S. 87, Note 4—6.

<sup>6</sup> Z. B. DENNIG, A.: Münch. med. Wschr. 1895, 464. — ANDERSSON, J. A., u. P. BERGMAN: Skand. Arch. Physiol. 8, 326 (1898). — MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. 33, 268 (1897).

<sup>7</sup> Z. B. HARRINGTON, CH. R.: Biochemic. J. 20, 293 (1926). — NOTHMANN, N., u. G. W. PARADE: Klin. Wschr. 1929, 699. — SCHNIEDER, E. A.: Dtsch. med. Wschr. 1928, 1561. — SWINGLE, W. W., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 70, 208 (1924).

<sup>8</sup> Siehe dagegen RAKE u. Mc EACHERN. — MENNE u. Mitarb.

<sup>9</sup> SMITH, FR. M., u. E. A. MAC KAY: J. of exper. Med. 55, 903 (1932, I).

<sup>10</sup> Siehe bei FAWCETT, G. G., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 36, 113 (1915).

Auszüge verwandt worden waren, die auch die unspezifischen, in Organ- auszüge übertretenden Stoffe mit Wirksamkeit auf glatte Muskeln enthalten. Nach Thyreoglobulin oder Thyroxineinspritzungen in die Vene tritt keine Blutdruckänderung ein<sup>1</sup>. Ob langanhaltende Schilddrüsen- zufuhr den Blutdruck beeinflußt, bedarf noch näherer Untersuchung. In einigen Versuchen an Kaninchen schien sie in Versuchen von P. TREN- DELENBURG zu einer Blutdruckerhöhung zu führen. ALBERTONI und LANZ beobachteten dagegen bei Hunden und Kaninchen eine Erniedrigung des Blutdruckes. Nach langdauernder Schilddrüsenverfütterung bei Kaninchen wurden an den Gefäßen sklerotische Veränderungen der Media festgestellt<sup>2</sup>.

Mit Thyroxin vorbehandelte Katzen waren gegen die Digitalisgift- wirkung weniger empfindlich<sup>3</sup>; nach FREUND<sup>4</sup> soll die Giftwirkung des Strophanthins durch die Thyroxinbehandlung dagegen gesteigert werden. An isolierten Herzen mit Thyroxin vorbehandelter Meerschweinchen ließ sich eine Beeinflussung der Digitaliswirkung nicht feststellen; Coffein wirkte stärker<sup>4</sup>. Daß der isolierte Vorhof des Herzens eines hyper- thyreotischen Kaninchens gegen Sauerstoffmangel empfindlicher ist und durch Natriumlactat stärker geschädigt wird als der überlebende Vorhof eines normalen Herzens<sup>5</sup> ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß er, wie das ganze isolierte Herz, sich mit einer höheren Frequenz kontrahiert als der normale Vorhofmuskel.

### i) Atmung.

Die *Schilddrüsenentfernung*<sup>6</sup> verlangsamt die Atemfrequenz.

Wiederholt findet sich die Angabe<sup>7</sup>, daß bei intensiver *Schilddrüsen- behandlung* eine Steigerung der Atemfrequenz und gelegentlich Dyspnoe eintritt. Bei zwei mit Thyroxin behandelten Kaninchen fand LANDOLT<sup>8</sup> bei 22° C Außentemperatur Atemfrequenzen von 126 und 132 Atem- zügen pro Minute gegenüber 54, 60, 48 bei drei Kontrolltieren. Bei

<sup>1</sup> KRAYER, O., u. G. SATO: Arch. f. exper. Path. **128**, 67 (1928).

<sup>2</sup> FRIEDLAND, I. B.: Z. exper. Med. **87**, 683 (1933).

<sup>3</sup> BRAUN, L.: Z. exper. Med. **68**, 106 (1929). — Siehe auch LENDLE.

<sup>4</sup> STOYE, H.: Arch. f. exper. Path. **156**, 183 (1930). — Siehe auch FREUND, H.: Dtsch. med. Wschr. **1931**, 1229. — Ders.: Verh. dtsch. pharmak. Ges. **1932**, 73.

<sup>5</sup> McEACHERN, D., u. Mitarb.: J. clin. Invest. **9**, 16 (1930).

<sup>6</sup> HAUSHALTER, P., u. P. JEANDELIZE: C. r. Soc. Biol. Paris **54**, 597 (1902). — NEWTON, F. C.: Amer. J. Physiol. **71**, 12 (1924).

<sup>7</sup> So bei ALBERTONI. — Siehe auch TRUEDELL, C. L.: Amer. J. Physiol. **76**, 20 (1926). — BERGWALL, Å., u. G. KUSCHINSKY: Arch. f. exper. Path. **162**, 169 (1931). — PARHON, C. I., u. H. DEREVICI: C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 386 (1931).

<sup>8</sup> LANDOLT, H.: Z. Biol. **90**, 327 (1930).

hyperthyreotischen Hunden sah KUNDE<sup>1</sup> Vermehrung der Atemfrequenz auf das Drei- bis Vierfache.

Nach Thyroxinvorbehandlung wirkt Morphin in Mengen von 0,02 g/kg am Kaninchen weniger stark frequenzvermindernd auf die Atmung, auch die Dauer der Atemfrequenzabnahme ist kürzer als beim normalen Tier. Große Morphindosen (0,1 g/kg) wirken dagegen ebenso stark wie am gesunden Tier<sup>2</sup>.

#### k) Glatte Muskeln des Darmes und des Uterus.

Bei *schilddrüsenlosen* Hunden sind die Hungerbewegungen des Magens nicht vermindert<sup>3</sup>.

Die Arbeiten über den Einfluß von Schilddrüsenauszügen auf die Darm- oder Uterusbewegungen können aus den oben erwähnten Gründen übergangen werden. Auf den isolierten Dünndarm des Kaninchens hat Thyroxin keine sichere Wirkung<sup>4</sup>. Der Tonus des isolierten Meerschweinchenuterus wird durch Thyroxin gehemmt<sup>5</sup>.

Nach chronischer *Schilddrüsenzufuhr* sind die Hunger-Magenbewegungen verstärkt<sup>6</sup>. Die Magenentleerung vollzieht sich rascher; die Passagegeschwindigkeit des Dünndarminhaltes nimmt zu<sup>7</sup>. Während die Füllung des Colon ascendens beim normalen Hund z. B. erst nach 5 Stunden beginnt, fängt sie beim mit Schilddrüse gefütterten Hunde schon nach 3—4 Stunden an. Diese Anregung der Tätigkeit des Verdauungskanales ist auch dann noch festzustellen, wenn durch Vagotomie unterhalb des Zwerchfelles die Magen- und Darmtätigkeit stark verlangsamt worden ist<sup>8</sup>.

Bei den mit Schilddrüse gefütterten oder mit Thyroxineinspritzungen vorbehandelten Meerschweinchen sind die Spontanbewegungen des ausgeschnittenen Uterus lebhafter<sup>9</sup>; ebenso sind beim isolierten Dünndarm mit Schilddrüsenpulver vorbehandelter Kaninchen die Ausschläge größer<sup>10</sup>.

#### l) Autonomes Nervensystem.

v. CYON<sup>11</sup> gab als erster an, daß die Zufuhr von Schilddrüsenauszug in die Blutbahn zu einer sofortigen Veränderung der Erregbarkeit

<sup>1</sup> KUNDE, M. M.: Amer. J. Physiol. **82**, 195 (1927).

<sup>2</sup> GLAUBACH, S., u. E. P. PICK: Arch. f. exper. Path. **151**, 341 (1930).

<sup>3</sup> KRATINOFF, A. G., u. P. N. KRATINOFF: Z. exper. Med. **64**, 397 (1929).

<sup>4</sup> HAMMETT, F. S.: Amer. J. Physiol. **56**, 386 (1921). — SHARPEY-SCHAFFER, E.: Quart. J. exper. Physiol. **13**, 131 (1923). — KRAYER u. SATO.

<sup>5</sup> TÓTH, A.: Endokrinol. **2**, 93 (1928).

<sup>6</sup> KRATINOFF, A.: Z. exper. Med. **64**, 376 (1929). — FETTER, D., u. A. J. CARLSON: Amer. J. Physiol. **101**, 598 (1932). — FETTER, D., L. E. BARRON u. A. J. CARLSON: Ebenda 605.

<sup>7</sup> FETTER u. CARLSON. <sup>8</sup> FETTER, BARRON u. CARLSON. <sup>9</sup> TÓTH.

<sup>10</sup> TADA, S.: Tohoku J. exper. Med. **15**, 419 (1930).

<sup>11</sup> CYON, E. v.: Pflügers Arch. **70**, 126 (1898); **73**, 42 (1898). — Siehe

autonomer Nerven führe. Nach ihm wirkt nach der Einspritzung von Jodothyryn die Vagusreizung stärker auf die Pulsfrequenz, während die Schilddrüsenentfernung zu einer „Cacophonie“ der Herzregulatoren, nämlich zu einer Verringerung der Vagus- und Depressorerregbarkeit und zu einer Steigerung der Erregbarkeit im Sympathicussystem führen soll. Außerdem soll Jodothyryn die durch Atropin oder Nicotin bewirkte Vaguslähmung beseitigen.

ASHER und Mitarbeiter<sup>1</sup> konnten zwar v. CYONS Angabe nicht bestätigen, daß Jodothyryn die Depressorerregbarkeit vermehre, aber nach ihnen hat die Zufuhr von Schilddrüsenextrakt diese Wirkung. Auf der von ihnen angenommenen, durch das Schilddrüsenhormon bewirkten Erregbarkeitssteigerung des Depressors, und auf der weiteren Annahme, daß das Schilddrüsenhormon den gleichen die Erregbarkeit steigernden Einfluß auf den Vagus und Splanchnicus habe, bauten ASHER und seine Mitarbeiter ihr Verfahren zum Nachweis einer Sekretausschüttung aus der Schilddrüse auf.

v. FÜRTH und SCHWARZ<sup>2</sup> fanden dagegen nach Jodothyryneinspritzung keine Vermehrung der Vaguserregbarkeit und der Depressorerregbarkeit. Auch andere Autoren<sup>3</sup> konnten sich nicht von der Richtigkeit der v. CYONSchen Arbeiten überzeugen. SHARPEY-SCHAFFER vermißte nach der Zufuhr von Schilddrüsenextrakt eine sichere Verstärkung der Depressorreizwirkung. Auch andere Nachuntersucher<sup>4</sup> vermißten meist eine Steigerung der Depressor-, Vagus-, Chorda-, Splanchnicus- und Sympathicuserregbarkeit im akuten Versuch nach Schilddrüsenextrakt oder Thyroxineinspritzung beim Warmblüter.

Das isolierte Froschherz<sup>5</sup> zeigt nach Einwirkung von Thyroxin keine Steigerung der Vaguserregbarkeit bei elektrischer Reizung.

Ebenso widerspruchsvoll sind die Angaben über den Einfluß der

---

auch Ders. u. A. OSWALD: Ebenda **83**, 199 (1901). — OSWALD, A.: Ebenda **164**, 506 (1916); **166**, 169 (1917). — CORONEDI, G.: Arch. internat. Pharmacodynamie **23**, 353 (1913).

<sup>1</sup> ASHER, L., u. M. FLACK: Z. Biol. **55**, 83 (1910). — Ders. u. W. E. v. RODT: Zbl. Physiol. **26**, 223 (1913). — Ders.: Dtsch. med. Wschr. **1916**, 1028.

<sup>2</sup> FÜRTH, O. v., u. K. SCHWARZ: Pflügers Arch. **124**, 113 (1908).

<sup>3</sup> GLEY, E.: J. Physiol. et Path. gén. **13**, 955 (1911). — SHARPEY-SCHAFFER, E.: Endocrin. Org. **1**, 43 (1924).

<sup>4</sup> FLEISCHMANN: Verh. Kongr. inn. Med. **28**, 231 (1911). — MAJEWSKY, W. E.: Z. Biol. **85**, 342 (1926). — HERZFELD, E.: Z. exper. Med. **53**, 332 (1926). — BABKIN u. DREYER; KRAYER u. DREYER nach KRAYER, O., u. G. SATO: Arch. f. exper. Path. **128**, 67 (1927). — FELDBERG, W., u. E. SCHILF: Ebenda **124**, 94 (1927). — FLATOW, E., u. M. MORIMOTO: Ebenda **131**, 127 (1928). — DRYERRE, H.: Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Suppl. 110; **19**, 61 (1928).

<sup>5</sup> WALDENSTRÖM, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1681 (1928).

Einspritzung von Schilddrüsenextrakten, von Jodothyrim-, Jodthyreoglobulin- und Thyroxinlösungen auf die Wirkungsstärke der Gifte, die nach Art der parasympathischen oder sympathischen Nervenreizung wirken. Über die Wirkung des Adrenalins wird S. 219 berichtet; es ergibt sich dort, daß eine sichere Steigerung der Adrenalinwirkungen im akuten Versuche nicht zu erhalten ist. Nicotin<sup>1</sup> soll nach der Schilddrüsenzufuhr eine stärkere pulsbeschleunigende Wirkung haben. Pilocarpin, Cholin und andere Parasympathicusmittel<sup>2</sup> sollen nach Thyreoidea- oder Thyroxinzufuhr stärker wirken (Pulsfrequenz, Darmbewegungen). Die Angabe, daß die Injektion von Schilddrüsenextrakt die lähmende Wirkung des Atropins beseitige<sup>3</sup>, ist von Nachuntersuchern<sup>4</sup> nicht bestätigt worden.

In eigenen Versuchen haben TRENDELENBURG und VOGT<sup>5</sup> nach intravenösen Thyroxineinspritzungen keine sicheren Änderungen der Blutdruckwirkungen nach Vagusreiz, nach Adrenalin oder Acetylcholin gesehen.

Demnach scheint die Zufuhr von Schilddrüsenhormon keine *akuten* Änderungen der Erregbarkeit des autonomen Nervensystems zu machen.

An Tieren, die seit langer Zeit schilddrüseninsuffizient sind oder mit Schilddrüse vorbehandelt sind, hat man bisher nur wenige Versuche über die Erregbarkeit des autonomen Nervensystems angestellt. Es scheint im ersteren Falle beim Hunde zu einer Abschwächung der Adrenalinwirkung (siehe auch S. 218) und zu einer Verstärkung der Acetylcholinwirkung auf Blutdruck und Kreislauf zu kommen, während die Schilddrüsenverfütterung und die Thyroxinzufuhr auf die autonomen Nerven des Kreislaufapparates einen entgegengesetzten Einfluß ausübt<sup>6</sup>. Nach ALBERTONI<sup>7</sup> sinkt nach langanhaltender Verfütterung großer Schilddrüsenmengen die Erregbarkeit des Vagus des Hundes gegen elektrische Reize sehr stark ab.

Am schilddrüsenlosen Kaninchen soll die Dauer der Pupillenverengung auf Lichtreize größer sein als bei normalen Kontrolltieren; Thyroxin-

---

<sup>1</sup> HERZFELD.

<sup>2</sup> OSWALD, A.: Klin. Wschr. 1925, 1053. — KRONTOWSKI: Nach Ber. Physiol. 19, 218 (1923). — REYNOLDS, CH.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 771 (1928). — KALNINS, V.: C. r. Soc. Biol. Paris 98, 800, 802 (1928).

<sup>3</sup> V. CYON. — KRAUS, F., u. H. FRIEDENTHAL: Berl. klin. Wschr. 1908, 1709. — FLEISCHMANN.

<sup>4</sup> FENYVESSY, B. v.: Wien. klin. Wschr. 1900, 6 u. a.

<sup>5</sup> TRENDELENBURG, P., u. M. VOGT: Unveröffentlichte Versuche.

<sup>6</sup> SCHLIEPHAKE, E.: Arch. f. exper. Path. 132, 349 (1928). — KÖNIG, W.: Arch. f. exper. Path. 128, 67 (1928). — BLAU, N. F., u. H. McNAMARA: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 27, 997 (1930). — KOBAYASHI, S.: Nach Ber. Physiol. 63, 504 (1932).

<sup>7</sup> ALBERTONI, P.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 65, 63 (1916).

injektion soll die Verengerungszeit abkürzen<sup>1</sup>. Die miotische Wirkung des Pilocarpins ist nach EPPINGER und Mitarbeitern<sup>2</sup> am Auge des schilddrüsenlosen Hundes abgeschwächt. Nach ASHER<sup>3</sup> ist die Atropinwirkung auf die Pupille beim thyreoidektomierten Kaninchen von längerer Dauer als beim normalen Tier. Bei myxödematösen Kindern und bei erwachsenen Menschen mit hypothyreotischen Erscheinungen war auch die mydriatische Wirkung des Homatropins stärker und hielt länger an als beim gesunden Menschen<sup>4</sup>.

Nicht nur weitere, S. 219 erwähnte Adrenalinversuche und die Symptomatologie der Schilddrüsenhypofunktion und -vergiftung sprechen für eine allmählich sich ausbildende Steigerung der Erregbarkeit der sympathisch innervierten Organe — auch die *Ergotamin*-Experimente an hyperthyreotischen Tieren oder Menschen sprechen für die erwähnte Beziehung. ADLERSBERG und PORGES<sup>5</sup> hatten als erste die antagonistische Wirkung an Basedowpatienten gezeigt; der Grundumsatz und die Tachykardie nehmen ab. Ergotamin kann die Stoffwechselwirkung zugeführter Schilddrüsenstoffe verringern<sup>6</sup>, und es hemmt die Thyroxindiurese<sup>7</sup>. Ergotamin vermindert den Grundumsatz normaler Kaninchen stärker als den Umsatz schilddrüsenloser Kaninchen<sup>8</sup>; vermutlich greift also das Schilddrüsenhormon an sympathischen, durch Ergotamin lähmbaren Zellelementen an.

#### m) Wirkung auf das Auge.

Der Exophthalmus, der nach der Verfütterung von Schilddrüse oder der Einspritzung von Thyroxin bei Axolotln auftritt (siehe S. 97), dürfte wohl Folge der Deformierung der Schädelknochen sein; er kann also zu dem Exophthalmus bei Morbus Basedow nicht in Beziehung gebracht werden.

Bei Schilddrüsenverfütterungen tritt der Exophthalmus nicht regelmäßig auf<sup>9</sup>, auch dann nicht, wenn die Verfütterung lange Zeit hindurch fortgesetzt wurde. Aber offenbar kann sich, zumal bei Kaninchen, ein Exophthalmus ausbilden<sup>10</sup>. Auch bei Ratten führte die Verfütterung

<sup>1</sup> ROLLI, A.: Z. Biol. **93**, 356 (1933).

<sup>2</sup> EPPINGER, H., u. Mitarb.: Z. klin. Med. **66**, 1 (1908).

<sup>3</sup> ASHER, L.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **23**, 118 (1906).

<sup>4</sup> GUT, P.: Endokrinol. **6**, 345 (1930).

<sup>5</sup> ADLERSBERG, D., u. O. PORGES: Klin. Wschr. **1925**, 1489. — Lit. bei MARINE u. Mitarb. a. a. O. — PLATT, R.: Klin. Wschr. **1930**, 258. — LEV, M. W., u. W. W. HAMBURGER: Amer. Heart J. **8**, 134 (1932).

<sup>6</sup> ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **216**, 697 (1927).

<sup>7</sup> EPSTEIN, E. Z.: Arch. f. exper. Path. **142**, 214 (1929).

<sup>8</sup> MARINE, D., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 662 (1927).

<sup>9</sup> CARLSON, A. J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **30**, 129 (1912).

<sup>10</sup> KRAUS, F., u. H. FRIEDENTHAL: Berl. klin. Wschr. **1908** 1709. — HÖNNICKE, Verh. dtsch. Ges. Chir. **37**, 118 (1908). — ISCOVESCO, H.: C. r. Soc. Biol. Paris **69**, 391 (1910). — KLOSE, H.: Erg. inn. Med. u. Kinderheilk.

von jodhaltiger Schilddrüsensubstanz gelegentlich zum Auftreten von Exophthalmus<sup>1</sup>.

KUNDE<sup>2</sup> sah bei thyroxinbehandelten Hunden keinen Exophthalmus. Bei Kaninchen war er sowohl nach Schilddrüsenverfütterung wie nach Thyroxineinspritzung zu erzeugen (siehe auch S. 208).

#### n) Wärmeregulation.

1. **Schilddrüsenentfernung.** Bei thyreoidektomierten Säugetieren besteht eine Neigung zum Absinken der Körpertemperatur; man findet die Temperatur häufig etwas niedriger als bei normalen Tieren<sup>3</sup>, doch kommen auch ganz normale Werte vor. Schon den älteren Untersuchern war aufgefallen, daß schilddrüsenlose Tiere gegen Abkühlung empfindlicher sind; nach v. EISELSBERG sterben schilddrüsenlose Kaninchen in kalten Nächten, und HORSLEY fand, daß schilddrüsenlose Affen in der Wärme länger leben.

Zweifellos ist nach der Schilddrüsenentfernung die Anpassung des Körpers an die niedere Außentemperatur verschlechtert. BOLDYREFF<sup>4</sup> stellte an Hunden und Katzen fest, daß sie nach Entfernung von Schilddrüse und Parathyreoidkörpern auf Abkühlung im kalten Bad mit stärkerer Temperatursenkung reagieren. Nachuntersucher fanden meist das gleiche Verhalten bei schilddrüsenlosen Schafen<sup>5</sup>, Kaninchen<sup>6</sup> und Meerschweinchen<sup>7</sup>, auch dann, wenn die Parathyreoidae geschont wurden. (Nur OGAWA<sup>8</sup> fand bei Kaninchen, deren Schilddrüse unter Schonung der Nebenschilddrüsen entfernt worden war, keine abnorm starke Abkühlung.) Bei Überführung in niedere Außentemperatur geht

10, 167 (1913). — NOTTHAFT, A. v.: Zbl. inn. Med. **19**, 354 (1898). — Siehe auch EDMUNDS, nach ELLIOT, A. R.: Amer. J. med. Sci. **134**, 390 (1907).

<sup>1</sup> KUROKAWA, K., u. T. TSUNODA: Trans. jap. path. Soc. **19**, 62 (1929).

<sup>2</sup> KUNDE, M. M.: Amer. J. Physiol. **82**, 195 (1927).

<sup>3</sup> Z. B. v. EISELSBERG, A.: Arch. klin. Chir. **49**, 207 (1895). — SONNE, C.: Z. klin. Med. **80**, 229 (1914). — HOUSSAY, B. A., u. H. HUG: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 1242 (1920). — EPPINGER, FALTA u. RUDINGER. — LIDELL, H. S., u. E. D. SIMPSON: Amer. J. Physiol. **72**, 56 (1925). — DOTT, N. M.: Quart. J. exper. Physiol. **13**, 241 (1923). — HAUSHALTER, P., u. P. JEANDELIZE: C. r. Soc. Biol. Paris **54**, 597 (1902).

<sup>4</sup> BOLDYREFF, W. U.: Pflügers Arch. **154**, 470 (1913). — Siehe auch SMITH, J. L.: J. of Physiol. **12**, 379 (1894).

<sup>5</sup> HAUSHALTER, P., u. P. JEANDELIZE: C. r. Soc. Biol. Paris **54**, 597 (1902). — LIDELL u. SIMPSON.

<sup>6</sup> KARELKIN, D.: Zbl. Physiol. **28**, 619 (1914). — SCHENK, P.: Arch. f. exper. Path. **92**, 1 (1922). — CORI, G.: Ebenda **95**, 378 (1922). — WADI, W.: Ebenda **129**, 1 (1928). — Siehe dagegen ISENSCHMID, R.: Ebenda **98**, 221 (1923).

<sup>7</sup> PFEIFFER, H.: Arch. f. exper. Path. **98**, 253 (1923). — ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. **208**, 476 (1925).

<sup>8</sup> OGAWA, SH.: Arch. f. exper. Path. **109**, 300 (1925).

die Störung mit der Zeit vorüber, vermutlich hypertrophiert akzessorisches Schilddrüsengewebe.

Der chemische Wärmeregulationsmechanismus ist jedoch nach der Schilddrüsenentfernung nicht unwirksam geworden: Die schilddrüsenlosen Tiere antworten auf Senkung der Außentemperatur noch mit einer Steigerung der Verbrennungen<sup>1</sup>. Die Stärke der Oxydationsvermehrungen ist sogar kaum geringer als vor der Operation. HILDEBRANDT fand z. B. bei Ratten auf die Temperaturerniedrigung von 20,5° auf 4,5° vor der Operation eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches um 8%, vier Tage nach der Operation um 18%; und in einem anderen Falle fand er auf die Erniedrigung einer Temperatur von 18,5—19° auf 3—4,5° vor der Operation eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches um 23% und acht Tage nach der Operation um 11%.

Es ist also wohl nach dem Schilddrüsenausfall in erster Linie die physikalische Regulation gestört: Die an sich schon verhältnismäßig engen Hautblutgefäße — die Ohren schilddrüsenloser Kaninchen sind kühl — werden nicht in dem Maße mit weiterer Verengung reagieren, daß eine Einsparung der Wärmeabgabe im normalen Umfang erreicht wird.

Auch bei der durch Brustmarkdurchtrennung erzeugten künstlichen Herabsetzung des Wärmeregulationsvermögens ist nach ISENSCHMID die Schilddrüsenentfernung ohne Einfluß auf den noch erhaltenen Anteil des Regulationsvermögens.

Nach MANSFELD und v. PAP<sup>2</sup> haben die isolierten Herzen zuvor abgekühlter Tiere einen höheren Zuckerverbrauch — dieser Unterschied gegenüber dem Verhalten isolierter Organe von Normaltieren soll nach der Schilddrüsenentfernung fehlen.

Gegen *Übererwärmung* sind Tiere, denen die Schilddrüse und die Nebenschilddrüsen<sup>3</sup> oder die Schilddrüse allein<sup>4</sup> entfernt wurde, weniger gut geschützt. Die regulatorische Polypnoe (Tab. 19) und damit die regulatorische Wassermehrabgabe sind vermindert.

Mehrfach wurde angegeben, daß schilddrüsenlose Tiere auf fiebererregende Schädigungen schwächere Temperaturanstiege zeigen als normale Tiere. Der *Wärmestich*<sup>5</sup> soll zu geringerem Fieberanstieg führen,

<sup>1</sup> HILDEBRANDT, F.: Arch. f. exper. Path. 90, 330 (1921). — GRAFE, E., u. E. v. REDWITZ: Z. physiol. Chem. 119, 125 (1922). — LIDELL u. SIMPSON.

<sup>2</sup> MANSFELD, G., u. L. v. PAP: Pflügers Arch. 184, 281 (1920). — MANSFELD, G.: Ebenda 161, 430 (1912).

<sup>3</sup> BOLDYREFF.

<sup>4</sup> KARELKIN, O.: Zbl. Physiol. 28, 619 (1914). — HAURI, O.: Biochem. Z. 98, 1 (1919). — ISENSCHMID. — NEWTON, FR. C.: Amer. J. Physiol. 71, 17 (1924).

<sup>5</sup> NYFFENEGGER, W.: Biochem. Z. 121, 14 (1921). — LOEWI, O., u. O. WESELKO: Zbl. Physiol. 28, 197 (1914).



Tabelle 19 (NEWTON).  
Respirationsfrequenz des Kaninchens (10 Sek.).

Außen- temperatur ° C	Normal	Nach Thyreoid- ektomie	Außen- temperatur ° C	Normal	Nach Thyreoid- ektomie
20	7	6	28	34	21
21	8	8	29	37	23
22	9	10	30	43	27
23	15	11	31	47	30
24	21	14	32	47	31
25	23	15	33	47	31
26	25	18	34	48	32
27	28	19	35	47	34

nach Bakteriengiften soll das Fieber weniger stark sein<sup>1</sup>. Doch vermißten GRAFE und v. REDWITZ<sup>2</sup> einen Einfluß der Schilddrüsenentfernung auf das Verhalten der Wärmeproduktion und des Eiweißumsatzes im Fieber. Auch nach Spermacinspritzung<sup>3</sup> oder nach Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin<sup>4</sup> tritt bei Schilddrüsenmangel eine normale Fieberreaktion auf.

Nach PFEIFER und nach OGAWA verschlechtert die Schilddrüsenentfernung die Regulation gegen Überwärmung nicht.

**2. Schilddrüsenhormonzufuhr.** Das Verhalten schilddrüsengefütterter Tiere gegen Senkung der Außentemperatur scheint nicht untersucht worden zu sein. Gegen drohende Überhitzung sind sie weniger gut gesichert als normale Tiere<sup>5</sup>: Sie zeigen stärkere Dyspnoe und stärkere Temperaturanstiege, keine Einsparung der Oxydationen, und sie sterben früher. STOLAND und KINNEY verfütterten bei Ratten täglich 0,2 g trockene Schilddrüse und hielten 3 Gruppen bei verschiedener Temperatur. Bei 32° C starben die Tiere im Durchschnitt in 7,3 Tagen; bei 25° in 22 Tagen; die Tiere der Kontrollgruppe bei 18° lebten länger als 32 Tage.

Die Schilddrüsenzufuhr hat manchmal eine geringe temperaturerhöhende Wirkung<sup>6</sup>. Thyroxin erzeugt ebenfalls eine geringe Stei-

<sup>1</sup> MANSFELD, G., u. Z. ERNST: Pflügers Arch. **161**, 399 (1912). — CRAMER, W.: Fever, Heat Regulation usw. London 1928, S. 88. — Siehe dagegen HÄRI, P.: Pflügers Arch. **176**, 123 (1919).

<sup>2</sup> GRAFE, E., u. E. v. REDWITZ: Z. physiol. Chem. **119**, 125 (1922).

<sup>3</sup> ENDERLEN, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **122**, 195 (1927).

<sup>4</sup> BOUCKAERT, J. J., u. C. HEYMANS: Arch. internat. Pharmacodynamie **35**, 153 (1929).

<sup>5</sup> STOLAND, O. O., u. M. KINNEY: Amer. J. Physiol. **49**, 135 (1919). — ABELIN, J.: Biochem. Z. **137**, 237 (1923). — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **219**, 588 (1928). — SELLE, R. M.: Science **1928**, II, 573. — LANDOLT, H.: Z. Biol. **90**, 327 (1930). — Siehe auch DRAIZE, u. TATUM: Zit. S. 118, Note 3.

<sup>6</sup> Siehe bei DONATH, J.: Virchows Arch. **144**, Suppl. 253 (1896). —

Tabelle 20 (LANDOLT).  
Respirationsfrequenz des Kaninchens (in 10 Sek.).

Außen- temperatur ° C	Normal	Nach Thyroxin	Außen- temperatur ° C	Normal	Nach Thyroxin
23	10	22	30	20	30
24	11	23	31	21	31
25	12	25	32	22	33
26	13	28	33	22	35
27	14	28	34	24	37
28	15	29	35	25	40
29	16	30			

gerung der Körperwärme<sup>1</sup>. Sehr ausgesprochen war diese Zunahme der Körpertemperatur nach ADLER<sup>2</sup> bei winterschlafenden Igel. Nach der Injektion von Schilddrüsenauszug stieg die Temperatur rasch an. ADLER fand z. B. folgende Temperaturwerte: Vorher 5,5°, 1 Stunde nach der Injektion 6,5°, 1½ Stunden nach der Injektion 18°, 2 Stunden 5 Minuten nach der Injektion 32°, 2 Stunden 55 Minuten nach der Injektion 34,5°, 24 Stunden nach der Injektion war die Temperatur wieder vollkommen abgesunken (5°). — Da auch Thyreoglandol, das nur Spuren des wirksamen Schilddrüsenhormons enthält, voll wirksam war, bedürfen diese Versuche der Nachprüfung mit Thyroxin. Es ist denkbar, daß unspezifische Organstoffe die Erwärmung bewirkten; auch Thymusextrakte, nicht dagegen Mammaextrakte usw., waren wirksam. Nach ZONDEK<sup>3</sup> gelingt es auch durch physiologische Kochsalzlösung die Weckwirkung zu erzielen, wenn die Temperatur der injizierten Flüssigkeit um mindestens 8° C über der Rectaltemperatur des schlafenden Igels liegt.

Bei bestimmten Kaninchen- und Katzenarten wachsen nach dem Ausrupfen der Haare (z. B. am Ohr) statt der pigmentierten Haare weniger pigmentierte oder pigmentlose Haare nach, wenn die Tiere durch fortgesetzte Schilddrüsenfütterung hyperthyreotisch gemacht worden sind. Werden solche Tiere jedoch bei tiefen Außentemperaturen (z. B. bei weniger als 6° C) gehalten, so wachsen nach dem Ausrupfen trotz bestehender Hyperthyreose pigmentierte Haare nach. Nach ILJIN<sup>4</sup> sind derartige Veränderungen der Fellpigmentierung auf die veränderte Wärmeregulation im Organismus der hyperthyreotischen Tiere zurückzuführen.

EPPINGER, FALTA u. RUDINGER. — CRAMER. — ALBERTONI, P.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 65, 63 (1916). — ISENSCHMID, R.: Handb. norm. path. Physiol. 17, III, 67 (1926). — SHPINER, L. B.: Amer. J. Physiol. 83, 135 (1927); 92, 672 (1930). — FETTER u. CARLSON.

<sup>1</sup> KUNDE, M. M.: Amer. J. Physiol. 82, 195 (1927).

<sup>2</sup> ADLER, L.: Arch. f. exper. Path. 86, 159 (1920); 87, 406 (1920); 91, 112 (1921). — Siehe auch SCHENK, P.: Pflügers Arch. 197, 66 (1922).

<sup>3</sup> ZONDEK, B.: Klin. Wschr. 1924, 1529.

<sup>4</sup> ILJIN, N. A.: Arch. Entw.mechan. 125, 306 (1931) Lit.

Beim Menschen ist die Temperatursteigerung nach Schilddrüsenverfütterung sehr gering<sup>1</sup>.

o) Wasserhaushalt.

1. **Schilddrüsenentfernung.** Mehrfach wird erwähnt, daß die Harnmengen der schilddrüsenlosen Tiere klein sind<sup>2</sup>. An Blasenfistelhunden zeigte EPPINGER<sup>3</sup>, daß die Abgabe zugeführten Wassers nach längere Zeit zuvor ausgeführter Schilddrüsenentfernung stark verlangsamt ist, und daß subcutan eingespritzte Kochsalzlösungen an der Injektionsstelle ein tagelang anhaltendes Ödem erzeugten. Die Verdünnung des Blutes nach Aderlaß erfolgte weit langsamer. SCHAAL<sup>4</sup> fand bei thyreoidektomierten Kaninchen ebenfalls eine Hemmung der Ausscheidung oral gegebenen Wassers, während nach intravenöser Kochsalzinfusion eine Verzögerung nicht eintritt. Wird bei schilddrüsenlosen Kaninchen eine hypertonische Zuckerlösung infundiert, so ist der Wasserzustrom in das Blut langsamer als normal, die Diurese ist daher für längere Zeit gehemmt<sup>5</sup>.

Bei schilddrüsenlosen Ratten<sup>6</sup> ist der Wassergehalt des Blutes, des Gehirnes und der Knochen erniedrigt. Bei athyreotischen Kaninchen<sup>7</sup> zeigt die Haut eine geringe Zunahme des Wassergehaltes; ob der Wassergehalt des Herzens verändert ist, ist unsicher<sup>8</sup>.

Über die Ödembildung bei der Durchströmung isolierter Ohren und Beine von schilddrüsenlosen Kaninchen mit Salzlösung sind die Angaben widersprechend: Zum Teil zeigten die abgeschnittenen Hinterbeine eine geringere Ödembildung als die normaler Tiere<sup>9</sup>, zum Teil wurde an isolierten Ohren und Hinterbeinen eine stärkere Ödembildung gefunden<sup>10</sup>. Muskelstücke von schilddrüsenlosen Kaninchen haben eine geringere Quellbarkeit, die Wirkung entquellender Salzlösungen ist stärker als bei Muskelstücken normaler Tiere<sup>11</sup>.

<sup>1</sup> ANDERSSON u. BERGMAN. — ORD, W. M., u. E. WHITE: Brit. med. J. 1893 II, 217 u. a.

<sup>2</sup> Z. B. KISHI, K.: Virchows Arch. 176, 260 (1904). — CORONEDI, G.: Studi sassar. 5, 1 (1907). Zit. nach TERRARI, R.: Arch. di Fisiol. 29, 191 (1930/31). — GOLDBERG, M., u. Mitarb.: Biochem. Z. 199, 113 (1928). — KAWANISHI, T.: Mitt. med. Akad. Kioto 6, 329 (1932).

<sup>3</sup> EPPINGER, H.: Pathol. u. Ther. des menschl. Oedems. Berlin 1917.

<sup>4</sup> SCHAAL, H.: Biochem. Z. 132, 295 (1922).

<sup>5</sup> GOLDBERG u. Mitarb.

<sup>6</sup> HAMMETT, FR. S.: J. metabol. Res. 4, 63 (1923). — Ders.: Endocrinology 11, 297 (1927). — Siehe auch OGAWA, SH.: Arch. f. exper. Path. 109 83 (1925).

<sup>7</sup> KUSAKARI, H., u. K. TAKEDA: Tohoku J. exper. Med. 16, 329 (1930).

<sup>8</sup> KUSAKARI u. TAKEDA. — FIESCHI, A.: Z. exper. Med. 86, 387 (1933).

<sup>9</sup> SATO, CH.: Tohoku J. exper. Med. 11, 33, 233, 468 (1928).

<sup>10</sup> FERRARI, R.: Arch. di Fisiol. 29, 191 (1930).

<sup>11</sup> SATO, T.: Tohoku J. exper. Med. 19, 61 (1932).

**2. Schilddrüsenhormonzufuhr.** Daß die Schilddrüsenzufuhr die Harnmenge vermehrt, wird wiederholt schon bei älteren Fütterungsversuchen erwähnt<sup>1</sup>. CORONEDI<sup>2</sup>, der die starke Steigerung der Harnabgabe nach Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten beim schilddrüsenlosen Hunde beobachtete, schrieb diese Wirkung einer Beeinflussung der Niere zu und stellte die Schilddrüsensubstanz als „physiologisches Diureticum“ den in diesem Zustande wirkungslosen pharmakologischen Diureticis gegenüber.

Nach Schilddrüsenzufuhr wird die Abgabe oral verabreichten Wassers gefördert<sup>3</sup>. Von den einzelnen Organen hyperthyreotischer Kaninchen zeigt nur die Haut eine stärkere Verminderung des Wassergehaltes; der Wassergehalt von Leber, Niere und Magen nimmt etwas zu<sup>4</sup>; der Wassergehalt des Herzens wird bei Katzen, Kaninchen und Ratten nicht verändert<sup>5</sup>. Die Neigung der künstlich durchströmten Beine hyperthyreotischer Kaninchen zur Ödembildung wird vermehrt<sup>6</sup>, die Quellungstendenz isolierter Muskelstücke wird verstärkt<sup>7</sup>. Die Angabe<sup>8</sup>, daß der kolloidosmotische Druck des Blutes bei Kaninchen gesteigert werden kann, und daß auch in vitro der Zusatz von Schilddrüsensubstanz zu Serum dessen kolloidosmotischen Druck erhöhe, konnte nicht bestätigt werden<sup>9</sup>.

Nach HILDEBRANDT und FUJIMAKI, HAFFNER, EPSTEIN<sup>10</sup> führt die Thyroxineinspritzung bei Ratten und Kaninchen zu einer kräftigen Steigerung der Harnflut, die nach einmaliger Gabe mehrere Stunden anhält (Tab. 21). Ebenso wie Schilddrüsenzufuhr steigert jedoch auch Thyroxin nicht die Abgabe des Wassers, wenn eine Kochsalzlösung *intravenös* infundiert wird. Da die Thyreoidea- und die Thyroxindiurese mit einer starken Hydrämie einhergeht<sup>11</sup>, die die Gesamtblutmenge innerhalb einiger Stunden um 40% erhöhen kann, während die quergestreiften Muskeln wasserärmer werden, ist anzunehmen, daß die Diurese in erster Linie extrarenal bedingt ist<sup>12</sup>. Wahrscheinlich wird durch das

<sup>1</sup> Z. B. ROOS, E.: Z. physiol. Chem. **21**, 19 (1895). — VOIT, F.: Z. Biol. **35**, 116 (1897).

<sup>2</sup> CORONEDI, G.: Studi sassar. **5**, 1 (1907). — Ders.: Arch. internat. Pharmacodynamie **23**, 353 (1913).

<sup>3</sup> EPPINGER, SCHAAL.

<sup>4</sup> KUSAKARI u. TAKEDA.

<sup>5</sup> BUELL u. Mitarb.: Zit. S. 136 Note 2. — MCKAY, E. M., u. H. C. BERGMAN: J. clin. Investig. **11**, 497 (1932).

<sup>6</sup> SATO, CH.

<sup>7</sup> SATO, T.

<sup>8</sup> MALKIN, S. J.: Klin. Wschr. **1930**, 551. — TADA, S., u. F. NAKAZAWA: Tohoku J. exper. Med. **15**, 119 (1930).

<sup>9</sup> OELKERS, H. A.: Arch. f. exper. Path. **160**, 9 (1931).

<sup>10</sup> FUJIMAKI, Y., u. F. HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. **102**, 226 (1924).

<sup>11</sup> ALBERTONI, P.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **65**, 63 (1916). — FUJIMAKI u. HILDEBRANDT.

<sup>12</sup> HILDEBRANDT, F.: Klin. Wschr. **1924**, 279.

Tabelle 21 nach FUJIMAKI und HILDEBRANDT.

	28ständiger Vorversuch	28ständiger Thyroxinversuch (1 mg intravenös)
Kaninchen 1.		
Gewichtsverlust . . . . .	178 g	298 g
Harnabgabe . . . . .	118 ccm	221 ccm
NaCl-Abgabe . . . . .	540 mg	1226 mg
Wasserzustrom aus dem Gewebe .	183 ccm	334 ccm
NaCl-Zustrom aus dem Gewebe . .	524 mg	1581 mg
Kaninchen 2.		
Gewichtsverlust . . . . .	106 g	300 g
Harnabgabe . . . . .	57 ccm	214 ccm
NaCl-Abgabe . . . . .	255 mg	1337 mg
Wasserzustrom aus dem Gewebe .	100 ccm	310 ccm
NaCl-Zustrom aus dem Gewebe . .	230 mg	904 mg

Schilddrüsenhormon die Wasser (und Salz-)durchlässigkeit der Capillar-endothelien vermehrt<sup>1</sup>. Dazu kommt, daß das an Eiweiß gebundene Wasser mit dem Abbau des Eiweißes frei wird (EPPINGER).

Auf die Harnabgabe der Nieren des Herzlungennierenpräparates ist Thyroxinzusatz zum Blut ohne Wirkung<sup>2</sup>.

Bei längerer Schilddrüsenzufuhr entwickelt sich besonders bei Ratten und Hunden eine Polydipsie. Bei hyperthyreotischen Hunden kann das Mehrfache der im Normalzustand notwendigen Wassermenge von den Tieren aufgenommen werden<sup>3</sup> (Abb. 28 S. 152).

Schon die ersten Untersucher, die beim Menschen Schilddrüse darreichten, beobachteten die Förderung der Wasserabgabe in den Harn<sup>4</sup> (siehe Abb. 27 S. 128). Bereits im Jahre 1895 hat HEINSHEIMER<sup>4</sup> die therapeutische Anwendung bei nephrogener Wasserretention empfohlen.

Die Bestimmungen<sup>5</sup> des Wassergehaltes des Blutes, des Serumeiweiß-

<sup>1</sup> FUJIMAKI u. HILDEBRANDT. — SATO, T.

<sup>2</sup> GREMELS, H.: Arch. f. exper. Path. **140**, 205 (1929). — Über Versuche an der Froschniere siehe HATAFUKU, J., u. S. TAKAHASHI: Tohoku J. exp. Med. **21**, 102 (1933).

<sup>3</sup> KUNDE, M. M.: Amer. J. Physiol. **82**, 195 (1927). — BARRON, L. E.: Ebenda **100**, 559 (1932). — FETTER u. CARLSON: Zit. S. 141 Note 6. — RICHTER, C. P.: Endocrinology **17**, 73 (1933).

<sup>4</sup> Z. B. FENWICK, E. H.: Brit. med. J. **1861**, II, 798. — MURRAY, G. R.: Brit. med. J. **1891**, 2, 796; **1892**, 2, 449. — ORD, W. M., u. E. WHITE: Brit. med. J. **1893**, II, 217. — Lancet **1893**, II, 1388. — NAPIER, A.: Lancet **1893**, II, 805. — MENDEL, E.: Dtsch. med. Wschr. **1893**, 25. — VERMEHREN, F.: Ebenda **1925**, 1037. — DENNIG, A.: Münch. med. Wschr. **1895**, 389, 464. — TREUPEL, G.: Ebenda **1896**, 117, 885 u. a.

<sup>5</sup> DIEBALLA, G., u. G. v. ILLYÉS: Arch. f. exper. Path. **39**, 273 (1897). — EPPINGER, H.: Zur Path. u. Ther. des menschl. Ödems. Berlin 1917. — DEUSCH, G.: Dtsch. Arch. klin. Med. **134**, 342 (1920). — FROWEIN, B.: Z. exper. Med. **24**, 162 (1921). — LÖHR, H.: Z. exper. Med. **53**, 599 (1926). — GOLLWITZER, KL., u. W. BRÖCKER: Ebenda **62**, 105 (1928).

gehalten, der Bluthämoglobinwerte vor und nach der Schilddrüsen- bzw. Thyroxinzufuhr und des Einflusses einer Wassereinnahme auf die Blutkonzentration vor und nach der Einwirkung von Schilddrüsenhormon bei gesunden *Menschen* und bei Myxödematösen sprechen für die Richtigkeit der zuerst von DIEBALLA und ILLYÉS<sup>1</sup> ausgesprochenen Ansicht, daß das vermehrt abgegebene Wasser durch den gesteigerten Abbau von Gewebsweiß frei geworden ist. Der Sulfatgehalt in der Ödemflüssigkeit eines Kranken stieg unter dem Einfluß der Schilddrüsenzufuhr



Abb. 28. Hund. Wirkung der Schilddrüsenzufuhr auf den Wasserhaushalt. Zwischen den Pfeilen wird täglich 1 g Schilddrüsenpulver pro kg Körpergewicht verfüttert. Jeder (jeweils am 5. Tage liegende) Kurvenpunkt ist der Durchschnittswert aus den täglichen Trink- bzw. Urimengen der einzelnen 5-Tage-Periode. (Nach Barron.)

als Ausdruck des vermehrten Eiweißabbaues stark an<sup>2</sup>. Der Wasserverlust steht in einem festen Verhältnis zum Stickstoffverlust; dieser beträgt etwa 2% der Gewichtsabnahme<sup>3</sup>.

Die *extrarenale Wasserabgabe* wird durch Zufuhr von Schilddrüse und Thyroxin erhöht<sup>4</sup>.

#### p) Salzhaushalt und Säuren-Basengleichgewicht.

**i. Schilddrüsenentfernung.** Die Angaben über den Einfluß der Schilddrüsenentfernung auf den Calciumgehalt des Blutes gehen auseinander. Nach LEITES<sup>5</sup> und WERNER<sup>6</sup> steigt er bei thyreoidektomierten Hunden etwas an, nach anderen<sup>7</sup> sinkt der Ca-Gehalt des Blutes bei

<sup>1</sup> Siehe S. 151 Note 5.

<sup>2</sup> MEYER-BISCH, R.: Z. exper. Med. **34**, 424 (1923).

<sup>3</sup> BOOTHBY, W. M., u. Mitarb.: Erg. Physiol. **24**, 728 (1925). — LICHTWITZ, L., u. L. CONITZER: Z. exper. Med. **56**, 527 (1927).

<sup>4</sup> HELLER, H.: Erg. inn. Med. u. Kinderheilk. **36**, 711 (1929) Lit. — Siehe auch LÖHR, H.: Z. exper. Med. **53**, 599 (1926).

<sup>5</sup> LEITES, S.: Biochem. Z. **150**, 183 (1924).

<sup>6</sup> WERNER, G.: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 926 (1929).

<sup>7</sup> PARHON, M.: Endocrinology **7**, 311 (1923). — KUNDE, M. M., u. A. J. CARLSON: Amer. J. Physiol. **82**, 630 (1927). — BOTCHKAREFF, P. V., u. M. P. DANILOVA: C. r. Acad. Sci. Paris **189**, 304 (1929).

schilddrüsenlosen Schafen ab. (Vielleicht wurde in diesen letzten Versuchen Parathyreoidgewebe mit entfernt.) Bei Kälbern ist die Schilddrüsenentfernung ohne Wirkung auf den Ca-Gehalt des Blutes<sup>1</sup> und bei Ratten ohne Einfluß auf den Ca-Gehalt des Knochens<sup>2</sup>. Bei der weiblichen Ziege sinkt nach der Thyreoidektomie die Calciumabgabe mit der Milch stark ab; auch der relative CaO-Gehalt nimmt ab. Weniger stark sinkt der Phosphatgehalt der Milch<sup>3</sup>.

Die Schilddrüsenentfernung scheint den Chlorgehalt des Blutes nicht zu verändern<sup>4</sup>. Schilddrüsenlose Tiere scheiden das Kochsalz peroral gegebener Kochsalzlösungen abnorm langsam aus<sup>5</sup>. EPPINGER fand z. B. bei einem Hunde, daß er nach der Schilddrüsenentfernung von einer ihm zugeführten Kochsalzlösung innerhalb der nächsten drei Stunden nach der Zufuhr nur 31% der aufgenommenen Natriumchloridmenge ausschied; während er vor der Thyreoidektomie unter sonst gleichen Bedingungen 52% der zugeführten Menge ausgeschieden hatte.

**2. Schilddrüsenhormonzufuhr.** Der Kalkstoffwechsel wird durch das Schilddrüsenhormon verhältnismäßig stark beeinflusst. Nach der Schilddrüsenverfütterung steigt bei Meerschweinchen<sup>6</sup>, nicht sicher dagegen bei Hunden<sup>7</sup> der Calciumgehalt des Blutes an. Es tritt bei Hunden und Kaninchen eine sehr starke Mehrabgabe von Ca (und Mg) ein<sup>8</sup>; bei Kaninchen betrug der durchschnittliche Ca-Verlust pro Kilogramm und Woche nach täglicher Darreichung von 0,05, 0,10 bzw. 0,30 g Schilddrüse 7, 228 bzw. 662 mg. Unter der Einwirkung verfütterter Schilddrüse scheint der Calciumgehalt des Muskels in der ersten Zeit nach Beginn der Schilddrüsenzufuhr etwas zu sinken<sup>9</sup>. (Eine Abnahme des Leberkalkgehaltes wurde bei schilddrüsengefütterten Meerschweinchen vermißt<sup>10</sup>.) Die Knochenasche der Kanin-

<sup>1</sup> HUG, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 953 (1921).

<sup>2</sup> OGAWA, SH.: Arch. f. exper. Path. **109**, 83 (1925).

<sup>3</sup> FELLEBERG, TH. VON, u. F. GRÜTER: Biochem. Z. **253**, 42 (1932).

<sup>4</sup> PARHON, C. I., u. H. DEREVICI: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 246 (1928). — COELHO, E., u. J. ROCHETA: Ebenda **108**, 196 (1931).

<sup>5</sup> EPPINGER, H.: Zur Path. u. Therapie des menschl. Ödems. Berlin 1917. — SCHAAL. — FUJIMAKI, Y., u. F. HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. **102**, 226 (1924).

<sup>6</sup> TRIFON, N.: C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 233 (1929).

<sup>7</sup> SARVONAT, F., u. CH. ROUBIER: C. r. Soc. Biol. Paris **74**, 897 (1914). — PARHON, C. I., u. Mitarb.: Ebenda **99**, 246 (1928); **104**, 437 (1930); **107**, 388 (1931). — Siehe auch KUNDE, M. M., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **96**, 45 (1931).

<sup>8</sup> SINNHUBER, F.: Z. klin. Med. **54**, 38 (1904). — FALTA, W., u. Mitarb.: Wien. klin. Wschr. **1909**, 1059. — PARHON, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **72**, 620 (1912).

<sup>9</sup> CAHANE, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 245 (1928). — SUGIMOTO, S.: Fol. endocrin. jap. **8**, 28 (1932).

<sup>10</sup> CAHANE, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 577 (1929).

chen, die mit Schilddrüse gefüttert wurden, enthält etwas weniger Calcium<sup>1</sup>. Auch beim *Menschen* bewirkte die Verfütterung von Schilddrüse eine starke Calciumausschwemmung<sup>2</sup>.

Kalium- und Natriumgehalt des Herzmuskels der Ratte erleiden durch Schilddrüsenverfütterung keine Veränderung<sup>3</sup>.

Nach TSCHUMI<sup>4</sup> steigt die Eisenausscheidung beim Kaninchen nach wiederholten Thyroxinjektionen an.

Die anderen mineralischen Bestandteile des Körpers werden durch die Schilddrüsenzufuhr ebenfalls betroffen. Nach PARHON und Mitarbeitern nimmt bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden der Gesamt-P-Gehalt im Gehirn<sup>5</sup> zu; bei Kaninchen und Hunden ist der Gehalt an anorganischem Phosphor im Blute etwas erhöht<sup>6</sup>. Eine Vermehrung der Chlorid- und Phosphatabgabe während der Schilddrüsen-diurese wurde von vielen Untersuchern<sup>7</sup> beobachtet. Jedoch gelingt es nicht, den hungernden, kein Chlor mehr ausscheidenden Körper durch Schilddrüsenzufuhr zur Cl-Abgabe zu zwingen.

Thyroxin bewirkt eine schon in den ersten Stunden nach der Injektion beginnende sehr starke Cl-Ausschüttung; FUJIMAKI und HILDEBRANDT fanden bei zwei Kaninchen in 28 Stunden 1,23 g bzw. 1,34 g NaCl am Thyroxintag, gegen 0,54 g bzw. 0,26 g am thyroxinfreien Tag (Tab. 21 S. 151). Die Cl-Ausschüttung beginnt schon in den ersten Stunden nach der Thyroxineinspritzung (Tab. 22). Sie beruht nach FUJIMAKI und HILDEBRANDT auf einer vermehrten NaCl-Zuwanderung aus den Geweben in das Blut, dessen Cl-Gehalt erheblich ansteigt.

Nach Schilddrüsenzufuhr oder Thyroxin steigt beim *Menschen* die Cl-Abgabe in den Harn meist an: Die Vermehrung ist manchmal erheblich. LÖHR<sup>8</sup> fand bei einem Menschen, der vor der Einspritzung von 2 mg täglich 5,0; 4,64; 9,06; 8,48 und 7,86 g NaCl ausschied, an

<sup>1</sup> OGAWA.

<sup>2</sup> BENJAMIN, E., u. A. v. REUSS: Jb. Kinderheilk. **67**, 261 (1908). — AUB, J. C., u. Mitarb.: J. clin. Invest. **7**, 97 (1929).

<sup>3</sup> MCKAY u. BERGMAN. <sup>4</sup> TSCHUMI, H.: Biochem. Z. **251**, 418 (1932).

<sup>5</sup> PARHON, C. I., u. G. WERNER: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 443 (1930); **107**, 402 (1931).

<sup>6</sup> PARHON, C. I., u. M. CAHANE: C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 284 (1930); **107**, 388 (1931). — KUNDE u. Mitarb.

<sup>7</sup> Z. B. ROOS, E.: Z. physiol. Chem. **21**, 19 (1895); **22**, 18 (1896). — FALTA u. Mitarb. — EPPINGER. — EPSTEIN, Z.: Arch. f. exper. Path. **142**, 214 (1929). — MARK, R. E.: Pflügers Arch. **209**, 437 (1925). — Siehe auch UNDERHILL, F., u. T. SAIKI: J. of biol. Chem. **5**, 225 (1908). — AUB, J. C., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 699 (1926). — J. clin. Invest. **7**, 97 (1929).

<sup>8</sup> LÖHR, H.: Z. exper. Med. **53**, 599 (1927). — Siehe auch BOOTHBY, W. M., u. Mitarb.: Erg. Physiol. **24**, 728 (1925). — GOLLWITZER, KL., u. W. BRÖCKER: Z. exper. Med. **62**, 105 (1928).



Tabelle 22 (nach EPSTEIN).

6 Kaninchen erhalten Wasser zunächst allein, später gleichzeitig 1 mg Thyroxin pro Kilo subcutan.

Urinmenge in den ersten drei Stunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Nur Wasser . . . . .	3,6	9,9	9,4	30,4	5,9	16,2 ccm
Wasser + Thyroxin . . . . .	55,0	37,8	39,2	73,6	52,5	44,0 „

NaCl-Menge in den ersten drei Stunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Nur Wasser . . . . .	6,0	5,9	12,9	37,1	7,6	29,0 mg
Wasser + Thyroxin . . . . .	33,4	42,8	27,9	85,9	82,9	143,6 „

den der Einspritzung folgenden Tagen 9,44; 13,86; 13,36; 14,39; 11,92; 12,47; 11,80 und 9,03 g.

Bei einem seit 30 Tagen eiweißfrei ernährten gesunden Menschen führte eine einmalige Injektion von 7 mg Thyroxin, die eine deutliche Stoffwechselsteigerung und Erhöhung der Stickstoffausscheidung verursachte, nicht zu einer Veränderung der Cl-, Na-, K-, Ca- und Mg-Ausscheidung; die Ausscheidung des Gesamtschwefels und des Gesamtsulfates nahm zu; anorganisches Phosphat wurde etwas vermehrt ausgeschieden<sup>1</sup>.

Bei fortgesetzter Schilddrüsenfütterung nimmt der Schwefelgehalt des Blutes beim Hunde etwas ab<sup>2</sup>; die S-Ausscheidung im Harn steigt an parallel mit dem Anstieg der Stickstoffabgabe<sup>3</sup>.

Die Mobilisierung der mineralischen Bestandteile des Körpers nach Schilddrüsenzufuhr äußert sich in einer Steigerung der elektrischen Leitfähigkeit der Organe<sup>4</sup>.

Das *Säuren-Basen-Gleichgewicht* wird nach der Schilddrüsenverfütterung im Sinne einer Zunahme der Säuren verschoben<sup>5</sup>. Doch ist die Abnahme der Alkalireserve zu klein. Hyperthyreotische Kaninchen hatten, wenn das Körpergewicht durch die Schilddrüsenfütterung innerhalb eines Monats auf ungefähr  $\frac{2}{3}$  abgesunken war, einen Kohlensäuregehalt des Blutes von 40 Volumenprozent (37,1—45,0) i. D. von 7 Versuchen, gegenüber einem Wert von 49 Prozent (38,9—57,8) i. D. von 8 normalen Tieren<sup>6</sup>. PARHON und Mitarbeiter fanden z. B. bei Hunden nach großen Schilddrüsengaben im Blute nur Senkungen von 51 auf 44 Vo-

<sup>1</sup> DEUEL, H. J., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **76**, 407 (1928).

<sup>2</sup> PARHON, C. I., u. M. CAHANE: C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 191 (1930).

<sup>3</sup> TASAKA, S.: Fol. endocrin. jap. **6**, 44 (1930).

<sup>4</sup> CRILE, G. W.: Endocrinology **4**, 523 (1920).

<sup>5</sup> KURIYAMA, SH.: J. of biol. Chem. **33**, 215 (1918). — SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Z. exper. Med. **61**, 239 (1928). — PARHON, C. I., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 231 (1929); **107**, 386 (1931).

<sup>6</sup> KATO, K.: Tohoku J. exper. Med. **21**, 238 (1933).

lumenprozent CO<sub>2</sub>. Der Harn reagiert saurer<sup>1</sup>. Die Menge der aus-  
schiedenen Ammoniumsalsze steigt nicht an<sup>2</sup>.

#### q) Sekretionen.

Die amylolytische Fähigkeit der *Speichels* wird beim Kaninchen durch die Schilddrüsenentfernung nicht verändert<sup>3</sup>. Die Menge des sezernierten Speichels wird beim Hunde durch die fortgesetzte Verfütterung von Schilddrüse nicht beeinflusst, wenn die willkürliche Wasseraufnahme der Tiere nicht beschränkt wird (siehe Abb. 28 S. 152). Wird die Flüssigkeitsaufnahme dagegen vermindert oder auf der vor der Schilddrüsenzufuhr zureichenden Menge gehalten, so nimmt die Speichelsekretion nach einiger Zeit ab<sup>4</sup>.

Die Angaben über den Einfluß der Schilddrüsenentfernung und der Schilddrüsenzufuhr auf die *Darmsaft-* und *Pankreassekretion* widersprechen sich. Die Schilddrüsenentfernung ist ohne Wirkung auf die Bildung und den Fermentgehalt des Darmsaftes<sup>5</sup>. Die Konzentration der Salzsäure des Mageninhaltes schilddrüsenloser Kaninchen entspricht, auch nach Histamininjektion, der normaler Tiere<sup>6</sup>. Nach MARBÉ u. a.<sup>7</sup> fördert die Zufuhr von Schilddrüse die Magen- und Darmsaftsekretion. HARDT u. a.<sup>8</sup> fanden dagegen nach längerer Schilddrüsenzufuhr eine Abnahme der Magensaftproduktion und -acidität. Nach HASHIMOTOS Versuchsergebnissen<sup>9</sup> ist anzunehmen, daß der Unterschied auf Dosierungsverschiedenheiten zurückzuführen ist; nach ihm fördern kleine Gaben von Schilddrüse bei Ratten die Pankreassaftsekretion und den Amylasegehalt des Saftes, während große Gaben hemmen.

Auf die *Gallenmenge* und -zusammensetzung des Hundes hat die Schilddrüsenverfütterung und Thyroxineinspritzung keinen Einfluß<sup>10</sup>.

<sup>1</sup> MARK.

<sup>2</sup> UNDERHILL, F., u. T. SAIKI: J. of biol. Chem. 5, 225 (1908).

<sup>3</sup> GAYDA, T.: Arch. di Sci. biol. 17, 206 (1932).

<sup>4</sup> BARRON, L. E.: Amer. J. Physiol. 100, 559 (1932). — CRISLER, G., u. Mitarb.: Ebenda 103, 68 (1933).

<sup>5</sup> ARTONI, C.: Arch. di Fisiol. 20, 369 (1922).

<sup>6</sup> GREEN, M. F., u. M. M. KUNDE: Amer. J. Physiol. 95, 626 (1930).

<sup>7</sup> MARBÉ, S.: C. r. Soc. Biol. Paris 70, 1028 (1911). — NÜRENBERG, nach ASHER, L.: Handb. inn. Sekr. II, 187. Leipzig 1929.

<sup>8</sup> HARDT, L. L. J.: Amer. J. Physiol. 40, 315 (1916). — TRUESDELL, CH.: Ebenda 76, 20 (1926). — CHANG, H. CH., u. J. H. SLOAN: Amer. J. Physiol. 80, 732 (1927). — GREEN u. KUNDE.

<sup>9</sup> HASHIMOTO, H.: Endocrinology 4, 56 (1920). — Amer. J. Physiol. 60, 357 (1922).

<sup>10</sup> SMYTH, F. S., u. G. H. WHIPPLE: J. of biol. Chem. 59, 637 (1924). — SACHAROV, V.: Nach Ber. Physiol. 60, 109 (1931). — BARNES, B. O.: Amer. J. Physiol. 103, 699 (1933). — Siehe dagegen BESUGLOW, V. P.,

Die *Milch*absonderung lactierender Ziegen und Kaninchen ist bei Fehlen der Schilddrüse vermindert<sup>1</sup>; die Milchdrüsen schwangerer Tiere sind kümmerlich entwickelt. Nach der Verfütterung von viel Schilddrüse werden die Milchdrüsen lactierender Kaninchen zurückgebildet, so daß die Aufzucht geschädigt ist<sup>2</sup> (vgl. S. 115).

#### r) Fermente.

Nach der Schilddrüsenentfernung sinkt der Katalasegehalt<sup>3</sup> des Blutes und mancher Organe ab.

Schilddrüsenzufuhr wirkt umgekehrt katalasevermehrend. Infolge stärkerer Diastaseabgabe sinkt der Diastasegehalt in der Bauchspeicheldrüse ab<sup>4</sup>.

Der Gehalt des Serums und des Harns an proteolytischen Fermenten<sup>5</sup> steigt an, wohl als Folge des vermehrten Eiweißabbaues, es steigt aber nicht die eiweißspaltende Wirksamkeit des Serums<sup>6</sup>, da auch die antitryptische Wirksamkeit des Serums erhöht wird<sup>7</sup>.

Nach einmaliger Thyroxininjektion beim Kaninchen nimmt der Gehalt an Serumlipase ab und steigt im Laufe von 3—5 Tagen wieder auf den Ausgangswert an. Bei fortgesetzter Thyroxinzufuhr bis zum Tode der Tiere nimmt der Lipasegehalt des Serums mit der Abnahme des Körpergewichtes stark ab. Kurz vor dem Tode erscheint im Serum eine atoxylresistente Lipase<sup>8</sup>.

Wenn beim Meerschweinchen Arginin injiziert wird, so nimmt nach EDLBACHER und SCHULER<sup>9</sup> der Arginasegehalt der Muskeln und der Niere innerhalb der nächsten Stunden zu, in der Leber nimmt er ab. Die Injektion von Thyroxin vor der Argininzufuhr unterdrückt den Anstieg des Arginasegehaltes im Muskel. In der überlebenden Leber

u. L. M. TUTKEWITSCH: Z. exper. Med. **87**, 52 (1933). — LEITES, S., u. R. ISABOLINSKAJA: Klin. Wschr. **1933**, 149.

<sup>1</sup> ZIETSCHMANN, O.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **19**, 351 (1909). — GRIMMER, W.: Biochem. Z. **88**, 43 (1918). — Ders. u. O. PAUL: Milchwirtsch. Forsch. **10**, 336 (1930). — TRAUTMANN, A.: Pflügers Arch. **177**, 239 (1919). — BAUMANN, E. J., u. O. M. HOLLY: Amer. J. Physiol. **75**, 618 (1925). — FELLEBERG, TH. V. u. F. GRÜTER: Biochem. Z. **253**, 42 (1932).

<sup>2</sup> UKITA, T., u. K. YOSHITOMI: Nach Ber. Physiol. **52**, 133 (1930).

<sup>3</sup> WINTERNITZ, C., u. J. B. PRATT: J. of exper. Med. **12**, 115 (1910). — BURGE, W. E., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **43**, 433 (1917). — CASTAGNA, ST.: Nach Ber. Physiol. **48**, 670 (1929). — BACH, A., u. E. CHERASKOWA: Biochem. Z. **148**, 474 (1924). — TIMOFEJEWA, A.: Ebenda **180**, 35 (1927).

<sup>4</sup> HASHIMOTO, H.: Endocrinology **4**, 56 (1920).

<sup>5</sup> PECZENIK, O.: Fermentforsch. **9**, 166 (1927).

<sup>6</sup> WEIL, R., u. M. LANDSBERG: Biochem. Z. **211**, 144 (1929).

<sup>7</sup> BERGMANN, G. V., u. Mitarb.: Berl. klin. Wschr. **1908**, 1673, 2219. — WAELLI, E.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25**, 184 (1913).

<sup>8</sup> BACH, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **165**, 614 (1932).

<sup>9</sup> EDLBACHER, S., u. B. SCHULER: Z. physiol. Chem. **206**, 78 (1932).

der Katze soll Zusatz von Thyroxin zur Durchströmungsflüssigkeit die Spaltung von Arginin in Harnstoff und Ornithin zum Teil hemmen.

s) Wirkung der Schilddrüsenentfernung und der Zufuhr von Schilddrüsenhormon auf das Schicksal körperfremder Stoffe und auf die Resistenz gegen Gifte und Avitaminosen.

Die ersten systematischen Versuche über den Einfluß des Schilddrüsenmangels und der Überschwemmung des Körpers mit Schilddrüsenhormon auf die synthetisierenden und abbauenden Fähigkeiten des Körpers stammen von REID HUNT<sup>1</sup>. Dieser entdeckte 1905, daß die Giftigkeit von *Acetonitril* der Menge des im Körper vorhandenen Schilddrüsenhormons parallel geht<sup>1</sup>. Bei der weißen Maus steigt die Empfindlichkeit gegen Acetonitril nach der Schilddrüsenentfernung etwas an; nach der Verfütterung von Schilddrüse oder der Einspritzung von Thyroxin sinkt sie dagegen stark ab, so daß die tödliche Gabe auf das zofache in die Höhe gehen kann. (Über die Anwendung der Acetonitrilreaktion zur Auswertung des Schilddrüsenhormongehaltes siehe S. 36.)

Da die Schilddrüsenvorbehandlung von Mäusen nicht gegen die Giftwirkung der Blausäure schützt, ist anzunehmen, daß die Vorbehandlung die Spaltung des Acetonitrils, bei welcher Blausäure frei wird, hemmt. Diese Beobachtung an weißen Mäusen darf aber nicht verallgemeinert werden, da bei Ratten die Schilddrüsenvorbehandlung umgekehrt wirkt; sie macht empfindlicher für Acetonitrilgiftwirkung.

Gegen andere Nitrile werden Mäuse nach der Schilddrüsenvorbehandlung nicht resistenter<sup>2</sup>.

Sowohl bei Mäusen als auch bei Ratten tritt nach der Schilddrüsenzufuhr eine starke Verminderung der Widerstandskraft gegen *Morphin* und *Heroin* ein<sup>3</sup>. Das Wesen dieser Resistenzverminderung ist unbekannt. Sie fehlt für Kodein, Dionin, Thebain, Narkotin und Papaverin.

Nach Vorbehandlung mit Thyroxin wirkt *Tetrahydro-β-Naphthylamin*<sup>4</sup> bei Kaninchen stärker temperatursteigernd. Durch Luminal in schlafmachenden Dosen und durch Antifebrin wird die Wirkung abgeschwächt und die tödliche Überhitzung verhindert. Nach Mengen

<sup>1</sup> HUNT, R.: J. of biol. Chem. 1, 33 (1905). — Amer. J. Physiol. 63, 257 (1923). — Arch. int. Med. 35, 671 (1925). — Ders. u. A. SEIDELL: Hyg. Lab. Bul. 47, 1908, Washington 1909. — J. of Pharmacol. 2, 15 (1910). — LUSSKY, H. O.: Amer. J. Physiol. 30, 63 (1912).

<sup>2</sup> HUNT. — GELLHORN, E.: Pflügers Arch. 200, 571 (1923).

<sup>3</sup> HUNT. — HILDEBRANDT, F.: Arch. f. exper. Path. 92, 70 (1922). — ANAN, SH.: Fol. jap. pharmacol. 8, 17 (1929).

<sup>4</sup> CRAMER, W.: Fever, Heat Regulation usw. London 1928. — GLAUBACH, S., u. E. P. PICK: Arch. f. exper. Path. 151, 341 (1930); 162, 537, 551 (1931). — PICK, E. P.: Dtsch. med. Wschr. 1931, 1532.

von Tetrahydro- $\beta$ -Naphthylamin, die von gesunden Tieren sicher überstanden werden, sterben mit Thyroxin vorbehandelte Meerschweinchen — ohne einheitliche Temperaturveränderung — an Lungenödem<sup>1</sup>.

Die Toxizität des *Cocain* ist am hyperthyreotischen Meerschweinchen erhöht. Die bei *Meerschweinchen* auftretende Senkung der Körpertemperatur durch *Cocain* und *Novocain* ist nach Thyroxinzufuhr abgeschwächt; nach *Cocain* kann sogar eine starke Steigerung der Körpertemperatur auftreten. Auch die temperatursenkende Wirkung von *Luminal* ist nach der Vorbehandlung mit Thyroxin schwächer als an normalen Meerschweinchen und Kaninchen<sup>2</sup>.

Die Steigerung der Wärmeproduktion und die Erhöhung des Eiweißumsatzes, welche nach Zufuhr von *Phlorrhizin* beim Hund<sup>3</sup> auftreten, scheinen beim schilddrüsenlosen Tier gehemmt zu sein<sup>3</sup>.

Eine Abschwächung des synthetisierenden Vermögens des Körpers ist nach der Schilddrüsenentfernung bei Kaninchen zu beobachten. Nach STUBER und Mitarbeitern<sup>4</sup> wird die *Guanidinessigsäure* nicht mehr zu Kreatin und Kreatinin methyliert. Schilddrüsenverfütterung und Thyroxininjektion bringen dem Organismus diese Fähigkeit wieder. Die Methylierung der *tellurigen Säure* zu Tellursäure wird dagegen durch die Schilddrüsenentfernung nur wenig verschlechtert<sup>5</sup>. *Pyridin* wird in normaler Weise methyliert<sup>4</sup>.

Nach SHINGU<sup>6</sup> wird subcutan injiziertes *Indol* im Organismus des thyreoidektomierten Kaninchens weniger gut zu Indican synthetisiert als beim normalen Tier; die Schilddrüsenfütterung begünstigt die Indicansynthese.

*Benzol* wird nach der Schilddrüsenzufuhr vollkommener zu Phenol oxydiert.<sup>7</sup> Die Phenolentgiftung scheint dagegen nicht verbessert zu werden<sup>8</sup>.

*Avertin* wirkt bei schilddrüsenlosen Kaninchen, besonders im Hungerzustand<sup>9</sup>, stärker. Nach mäßiger Schilddrüsen- und Thyroxinzufuhr ist die narkotische Wirkung bei Tier und Mensch abgeschwächt<sup>10</sup>.

<sup>1</sup> PICK u. GLAUBACH.

<sup>2</sup> Siehe S. 158 Note 4.

<sup>3</sup> DANN, M., W. H. CHAMBERS u. G. LUSK: J. of biol. Chem. **94**, 511 (1931/32).

<sup>4</sup> STUBER, B., u. Mitarb.: Biochem. Z. **143**, 221 (1923); **191**, 363 (1927).

<sup>5</sup> ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **203**, 429 (1924); **205**, 559 (1924); **206**, 451 (1924).

<sup>6</sup> SHINGU, S.: Fol. endocrin. Jap. **8**, 17 (1932).

<sup>7</sup> JUSCHTSCHENKO, A. J.: Biochem. Z. **15**, 365 (1909).

<sup>8</sup> HUNT.

<sup>9</sup> STARK, W.: Schmerz, Nark. Anästh. **1930**, 247.

<sup>10</sup> EICHHOLTZ, F.: Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1537. — PRIBRAM, B. O.: Ebenda **1929**, 1457. — LENDLE, L.: Schmerz, Nark. Anästh. **1928**, 239. — STARK. — NELL, W., u. W. SEBENING: Zbl. Chir. **58**, 1569 (1931). — NELL, W.: Klin. Wschr. **1932**, 367. — BECK, A., u. L. LENDLE: Arch. f. exper. Path. **167**, 599 (1932). — TOBERENTZ, H.: Ebenda **171**, 346 (1933).

Bei schweren hyperthyreotischen Erscheinungen durch Thyroxinzufuhr ist die Avertinwirkung verstärkt<sup>1</sup>. Vermutlich hängt dieses wechselnde Verhalten mit der Wirkung des Schilddrüsenhormons auf den Glykogengehalt der Leber und auf die Glucuronsäurepaarung zusammen.

Nach subcutaner Injektion von gleichgroßen Mengen *Campher* in ölicher Lösung ist nach KAWANISHI<sup>2</sup> die ausgeschiedene Menge Camphoglucuronsäure beim schilddrüsenlosen Kaninchen erheblich geringer als beim normalen Kontrolltier; während die Kaninchen, welche durch Schilddrüsenfütterung hyperthyreotisch gemacht worden sind, mehr Camphoglucuronsäure ausscheiden als normale Tiere.

Die *Indophenolblau*-Synthese aus  $\alpha$ -Naphthol und Dimethyl-p-phenyldiamin ist in den Organen thyreoidektomierter Tiere vermindert<sup>3</sup>.

Gegen *Kohlensäure* und *Milchsäure*<sup>4</sup> sind hyperthyreotische Kaninchen aus noch nicht genau bekannten Gründen empfindlicher. Die Versuche KATOS<sup>5</sup> über das Verhalten des Milchsäurespiegels im arteriellen Blute und im Pfortader- und Lebervenenblute, und über die Veränderung des Gasstoffwechsels nach intravenöser Injektion einer neutralen Laktatlösung sprechen dafür, daß beim hyperthyreotischen Tier sowohl die oxydativen als auch die synthetischen Prozesse gestört sind, zu welchen die Milchsäure im Stoffwechsel des gesunden Organismus herangezogen wird; so daß hyperthyreotische Tiere eine zugeführte (oder im Organismus entstehende!) Menge Milchsäure nicht so rasch und vollkommen beseitigen können wie normale Tiere. Auch aus dem Blute hypothyreotischer Kaninchen verschwindet intravenös injiziertes Lactat verzögert.

Die Vergiftung mit *Sublimat*<sup>6</sup> und *Arsenik*<sup>7</sup> wird von schilddrüsenlosen Kaninchen schlechter überstanden.

Daß die Empfindlichkeit gegen *Sauerstoffmangel* der Menge des im Körper kreisenden Schilddrüsenhormons parallel geht, wurde S. 39 und II 7 ausgeführt.

Nicht beeinflußt wurde durch wiederholte Thyroxininjektionen die narkotische Wirkung des *Pernoctons*<sup>8</sup> (Butylbromallylbarbitursaures Natrium) bei der Ratte und die analeptische Wirksamkeit des *Cardiazols*<sup>9</sup> bei mit Avertin narkotisierten Ratten. Keine Änderung der Giftigkeit

<sup>1</sup> STARK. — NELL.

<sup>2</sup> KAWANISHI, T.: Mitt. med. Akad. Kioto 6, 329 (1932).

<sup>3</sup> DYE, J. A., u. R. A. WAGGENER: Amer. J. Physiol. 85, 1, 14 (1928).

<sup>4</sup> KÖNIG, W.: Klin. Wschr. 1929, 634. — Ders.: Arch. klin. Chir. 156, 1 (1930). — Siehe auch FUKUI, T.: Fol. endocrin. jap. 8, 50 (1932).

<sup>5</sup> KATO, K.: Tohoku J. exper. Med. 21, 238, 280 (1933). Lit.

<sup>6</sup> PERRIN, M., u. P. JEANDELIZE: C. r. Soc. Biol. Paris 68, 146 (1910).

<sup>7</sup> Dies.: Ebenda 64, 233 (1908). — Siehe auch HUNT.

<sup>8</sup> TOBERENTZ. — Siehe auch KOHN, C.: Klin. Wschr. 1932, 111.

<sup>9</sup> TOBERENTZ.

nach Schilddrüsenzufuhr wurde gefunden bei: Atropin<sup>1</sup>, Coffein, Guanidin, Nicotin, Pikrotoxin, Strychnin<sup>2</sup>.

Nach SPINELLI sind thyreoidektomierte Meerschweinchen gegen *Guanidin* empfindlicher als normale Tiere; Schilddrüsenfütterung stellt die normale Empfindlichkeit wieder her<sup>3</sup>.

Der *anaphylaktische Schock*<sup>4</sup> verläuft nach der Schilddrüsenentfernung leichter. Die Schilddrüsenvorbehandlung verstärkt ihn.

Der Verlauf der *Avitaminosen* ist vom Schilddrüsenhormon abhängig.

Bei schilddrüsenlosen Ratten, deren Knorpel-Knochengrenze, wie erwähnt, ähnliche Störung wie bei Rachitis aufweist, hat Lebertran eine geringere heilende Wirkung nach rachitiserzeugender Kost als bei normalen Tieren<sup>5</sup>.

Thyreoideaverfütterung begünstigt bei jungen Hunden das Zustandekommen der experimentellen Rachitis<sup>6</sup>.

Mangel an Vitamin B (Beri-Beri)<sup>7</sup> wird von schilddrüsenlosen Tieren besser vertragen als von normalen; besonders empfindlich sind mit Schilddrüse gefütterte Tiere. Charakteristische Erscheinungen des Vitamin-B-Mangels, wie die Anorexie beim Hunde, treten in kürzerer Zeit auf: z. B. in 20, 17, 12, 20 Tagen beim schilddrüsengefütterten Hund gegen 34, 39, 23, 31 Tagen beim normalen Tier<sup>8</sup>. Bei B-Avitaminose wirkt die Schilddrüsenzufuhr abnorm stark<sup>9</sup>.

Schilddrüsenlose Meerschweinchen sind dagegen für Mangel an Vitamin C (Skorbut) empfindlicher. Auch die Schilddrüsenverfütterung soll das Eintreten des experimentellen Skorbutus erleichtern<sup>10</sup>.

<sup>1</sup> HUNT. — Siehe auch METZNER, R., u. E. HEDINGER: Arch. f. exper. Path. **69**, 272 (1912).

<sup>2</sup> HUNT. — Siehe dagegen MIYAKE, T.: Fol. endocrin. jap. **7**, 43 (1931).

<sup>3</sup> SPINELLI, A.: Arch. di Fisiol. **31**, 598 (1932). — Siehe aber auch OGAWA, S.: Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol. **1**, 1 (1926).

<sup>4</sup> KÉPINOW, L., u. A. LAUFENBERG: C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 206, 906, (1922); **87**, 494 (1922). — PFEIFFER, H.: Arch. f. exper. Path. **98**, 253 (1923).

— PARHON, C. I., u. L. BALLIF: C. r. Soc. Biol. Paris **88**, 544 (1923). — SPINELLI, A.: Riv. Pat. sper. **9**, 212 (1932). — Siehe auch MINOUCHI, T.: Fol. endocrin. jap. **6**, 39 (1930).

<sup>5</sup> KUNDE, M. M., u. L. A. WILLIAMS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 631 (1927). — Amer. J. Physiol. **83**, 245 (1927).

<sup>6</sup> MELLANBY, E.: J. of Physiol. **57**, II (1922).

<sup>7</sup> ZIH, A.: Pflügers Arch. **214**, 449 (1926). — Siehe dagegen OGAWA, T., u. Y. OHNISHI: Fol. endocrin. jap. **7**, 35 (1931). — JONO, Y.: J. of orient. Med. **6**, 42 (1927). — SCHEER, K.: Z. Kinderheilk. **39**, 166 (1925). — NITTA, K.: Fol. endocrin. jap. **3**, 54, 55, 1478, 1544 (1928). — Ders. u. S. NISHIMURA: Ebenda **4**, 83 (1929).

<sup>8</sup> HIMWICH, H. E. u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **99**, 689 (1932). — NITTA.

<sup>9</sup> Siehe auch ARVAY, A. v.: Biochem. Z. **205**, 433 (1929).

<sup>10</sup> ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. **198**, 164 (1923). — NOBEL, E., u. R. WAGNER: Z. exper. Med. **38**, 181 (1923).

t) Einfluß der Schilddrüsenentfernung und der Schilddrüsenhormonzufuhr auf die Wirkung der Röntgenstrahlen.

Die Erythem- und Pigmentierungsreaktion der Haut, welche einige Zeit nach der Einwirkung von Röntgenstrahlen auftritt, verläuft nach ELLINGER<sup>1</sup> am Kaninchenohr langsamer, wenn bei den Versuchstieren 2—3 Monate vor der Bestrahlung die Schilddrüse entfernt worden ist und die Tiere deutliche hypothyreotische Erscheinungen zeigen. Bei Kaninchen, welchen bis zur deutlichen Gewichtsabnahme Thyroxin injiziert worden ist, verläuft die Hautreaktion rascher als bei normalen Kontrolltieren.

### XIII. Histologie der Schilddrüse und Schilddrüsenfunktion.

Nur durch die Erforschung der histologischen Struktur der Schilddrüse in verschiedenen Zuständen ihrer Funktion ist es möglich, sich ein Bild von den Zusammenhängen der Struktur mit den funktionellen Leistungen zu machen.

Bei den *niederen Wirbeltieren* sind für die hier zu lösende Frage besonders die Beobachtungen an Anuren- und Urodelenlarven zu verwenden. Wie S. 167 näher ausgeführt wird, ist die Metamorphose der Amphibien zweifellos eine Funktion der inneren Sekretion der Schilddrüse. Es ist also anzunehmen, daß zur Zeit der Metamorphose eine lebhaft innersekretorische Tätigkeit der Schilddrüse besteht. Zur Zeit der Metamorphose ist das Epithel der nun verhältnismäßig großen Schilddrüse der Batrachier- und Tritonlarven hoch, es ist an manchen Stellen mehrschichtig. Ein Teil der Epithelzellen der Follikelwand verändert das Verhalten gegen Farbstoffe; die Zellen werden schlechter färbbar. Der Kolloidgehalt der Follikel ist bei einigen Arten vermindert; das Kolloid ist dünnflüssiger, und es nimmt Farbstoffe schlecht auf<sup>2</sup>. Bei geeigneter Färbung sind chromophobe und chromophile Kolloidtropfen in den Zellen in vermehrter Zahl zu finden<sup>3</sup>.

Die Zellzahl nimmt während der Metamorphose stark zu. Am intensivsten ist die Vermehrung bei den Anuren während des Wachstums der Hinterbeine und der Resorption des Schwanzes. Vom Stadium der halberwachsenen Kaulquappe bis zur Zeit der Schwanzresorption wächst der Wert des Verhältnisses Zellzahl:Kolloidvolumen um das 4—5fache<sup>4</sup>. Nach der Metamorphose wird die Schilddrüse

<sup>1</sup> ELLINGER, F.: Strahlentherapie 43, 357 (1932); 48, 97 (1933). — Ders.: Klin. Wschr. 1932, 1049.

<sup>2</sup> MAYEROWNA, Z.: C. r. Soc. Biol. Paris 87, 1175 (1922). — UHLENHUTH, E.: J. gen. Physiol. 6, 597 (1924). — ALLEN, M. B.: Nach SWINGLE, W. W.: J. of exper. Zool. 37, 219 (1923). — SKLOWER, A.: Z. vergl. Physiol. 2, 474 (1925) (Lit.). — CHAMPY, CH.: Arch. de Morphol. 4, 1 (1922). — CLEMENTS, D. I.: J. roy. microsc. Soc. III. s. 52, 138 (1932). — Siehe besonders UHLENHUTH, E.: Arch. Entw.mechan. 109, 611 (1927). — GRANT, M. P.: Anat. Rec. 45, 1 (1930); 51, 17 (1932).

<sup>3</sup> GRANT.

<sup>4</sup> ETKIN, W. N.: Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole 59, 285 (1930).



kleiner oder wächst weniger rasch als während der Metamorphose, der Kolloidgehalt nimmt wieder zu, das Kolloid ist dickflüssig.

Wenn bei Kaulquappen die Schilddrüse teilweise entfernt wird, so tritt die Metamorphose zur normalen Zeit ein; offenbar liefert der Rest relativ mehr Sekret. In diesem Rest ist das Epithel besonders hoch<sup>1</sup>. Gelegentlich findet man Batrachierlarven, zumal in den Bergen, bei denen die Metamorphose ausbleibt<sup>2</sup>, bei denen also eine Unterfunktion der Schilddrüse angenommen werden kann. Bei diesen Larven ist das Schilddrüsenepithel sehr flach, die Drüse ist reich an Kolloid<sup>3</sup>. Auch bei Axolotln, die bekanntlich spontan nicht metamorphosieren, ist das Epithel der Schilddrüse flach<sup>3</sup>.

Bei der Metamorphose des Aales (*Anguilla vulgaris*, *Anguilla rostrata*) und bei der Umwandlung der Jugendformen der Plattfische kommt es ebenfalls zu Veränderungen in der Schilddrüse, die auf eine vermehrte Sekretabgabe schließen lassen. Im Beginn der Metamorphose der Aal-Larve (*Leptocephalis*) nimmt das Volumen der Schilddrüse stark zu, vorwiegend durch Vermehrung des Kolloidgehaltes, das Epithel ist niedrig kubisch; später treten kleinere Follikel vermehrt auf, der Kolloidgehalt tritt relativ zurück. Zur Zeit der stärksten Gestaltumwandlung in der zweiten Hälfte der Metamorphose werden die Follikel kolloidfrei, das Volumen der Schilddrüse ist zomal größer als vor der Metamorphose. Nach Abschluß der Umwandlung wird wieder Kolloid in den Follikeln gespeichert. Fischarten, die keine Metamorphose durchmachen (wie Forellen und Karauschen), zeigen keine entsprechenden Schilddrüsenveränderungen<sup>4</sup>.

Bei *Säugetieren* liefert das Verhalten der Schilddrüsenstruktur nach *Teilentfernungen der Schilddrüse* wichtige Hinweise auf die Beziehungen der Funktion zur Struktur. In sehr zahlreichen Versuchen hat man das Verhalten der Schilddrüse *nach Teilentfernung* untersucht. Die Befunde sind nicht vollkommen einheitlich. Nach den meisten Untersuchern<sup>5</sup> tritt nach der teilweisen Entfernung der Schilddrüse in dem

<sup>1</sup> HOSKINS, M. M.: *Endocrinology* 7, 61 (1923).

<sup>2</sup> Siehe bei SWINGLE. — UHLENHUTH, E.: *J. gen. Physiol.* 1, 525 (1919). — ADLER, L.: *Pflügers Arch.* 164, 1 (1916).

<sup>3</sup> JENSEN, C. O.: *C. r. Soc. Biol. Paris* 83, 315, 948 (1920).

<sup>4</sup> SKLOWER, A.: *Z. vergl. Physiol.* 7, 279 (1928). — Ders.: *Forsch. u. Fortschr.* 6, 435 (1930).

<sup>5</sup> BERESOWSKY, S.: *Beitr. path. Anat.* 12, 122 (1893). — DES LIGNERIS, M.: *Diss. Bern* 1907. — WIENER, H.: *Arch. f. exper. Path.* 61, 297 (1909). — BREITNER, B.: *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* 25, 808 (1913). — TANBERG, A.: *J. of exper. Med.* 24, 547 (1915). — MANLEY, O. T., u. D. MARINE: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 12, 202 (1915). — KOJIMA, M.: *Quart. J. exper. Physiol.* 11, 347 (1917). — COURRIER, R.: *C. r. Soc. Biol. Paris* 91, 1274 (1924). — HALSTED, nach WEGELIN. — WEGELIN, C.: *Handb. spez. path. Anat. Hist.* 8, 140 (1926). — COURRIER, R.: *Rev. franc. Endocrin.* 6, 10 (1928).

meist hypertrophierenden Rest eine Abnahme des Kolloides ein; dieses ist auch schwächer färbbar. Viele Untersucher stellten außerdem eine Vermehrung der Mitosen, eine Wucherung des Epithels, ein Kubischwerden desselben fest (Abb. 29 u. 30). Einige der Bläschen enthalten gelegentlich Epithelpapillen, so daß das Bild des Restes dem einer Basaldrüse ähneln kann (siehe Abb. 34 b S. 185).

Da die Annahme berechtigt ist, daß der hypertrophierende Rest eine starke innersekretorische Leistung vollbringt, darf aus diesen Ver-

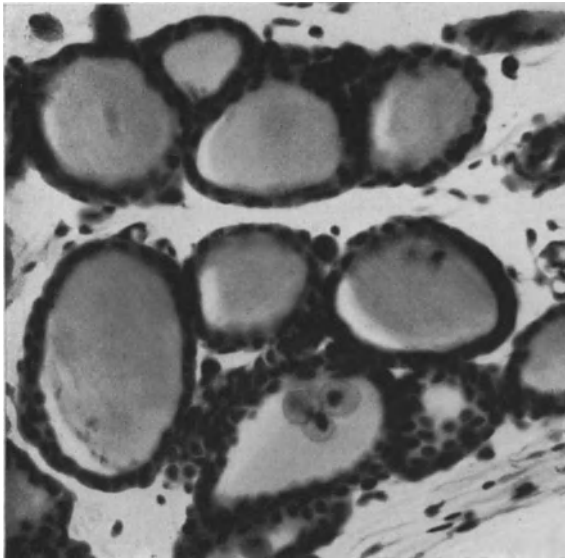


Abb. 29. Ratte. Schilddrüse. Ruhezustand nach Hunger. (Vergrößerung 300:1.) (Vogt.)

suchen geschlossen werden, daß eine Zunahme der Sekretion mit Epithelvermehrung, Kolloidabnahme und Kubischwerden des Epithels verbunden ist.

Schließlich seien noch die Beobachtungen an Menschen und Tieren erwähnt, denen *Schilddrüse* zugeführt wurde. BRUNS sah als erster, daß die parenchymatösen Strumen der Menschen nach Schilddrüsenzufuhr kleiner werden<sup>1</sup>. ROOS verwandte diese Reaktion der Strumen zum

(Lit.). — BREITNER, B.: Erg. Chir. 21, 68 (1928). — Ders.: Klin. Wschr. 1929, 97. — VOGT, M.: Arch. f. exper. Path. 162, 129 (1931). — MARSTON, H. R., u. A. W. PEIRCE: Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. 10, 203 (1932). — Siehe dagegen z. B. HARTOCH, W.: Virchows Arch. 281, 507 (1931).

<sup>1</sup> BRUNS, P.: Beitr. klin. Chir. 12, 647 (1894); 16, 521 (1896). — REINHOLD, G.: Münch. med. Wschr. 1894, 613. — ROOS, E.: Z. physiol. Chem. 21, 19 (1895); 22, 18 (1896).

Nachweis des Einflusses der hydrolytischen Spaltungen auf das Schilddrüsenhormon und zum Nachweis des BAUMANNschen Jodothyrens.

Nach Thyroxin- und Thyreoideazufuhr wird die Schilddrüse der Säugetiere<sup>1</sup> im allgemeinen kleiner, derber, blutärmer, das Kolloid ist vermehrt, gut färbbar, die Epithelzellen sind abgeplattet, die Mitosenzahl ist vermindert, es kann zu Epitheldegenerationen, Follikelschwund und

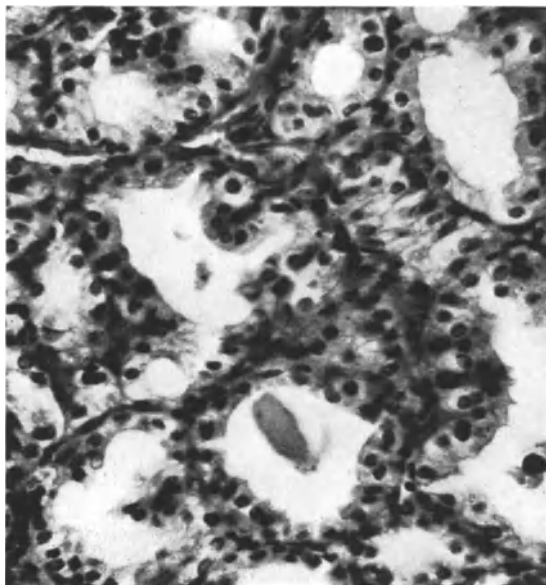


Abb. 30. Ratte. Schilddrüse. Kompensatorische Hyperplasie nach Teilresektion. (Vergrößerung 300:1.) (Vogt.)

Kolloidcystenbildung kommen. Führt man Hunden, deren Schilddrüse eine Epithelhyperplasie zeigt, Schilddrüse zu, so tritt in kurzer Zeit

<sup>1</sup> LANZ, O.: Dtsch. med. Wschr. 1895, 597. — HOSKINS, E. R.: J. of exper. Zool. 21, 295 (1916). — KAHN, R.: Pflügers Arch. 163, 384 (1916). — HERRING, P. T.: Quart. J. exper. Physiol. 11, 231 (1917). — KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. 11, 337 (1917) (Lit.) — CAMERON, A. T., u. J. CARMICHAEL: J. of biol. Chem. 45, 69 (1921). — Dies.: Ebenda 46, 35 (1921). — Ders. u. F. A. SEDZIAK: Amer. J. Physiol. 58, 7 (1921). — DEGENER, L. M.: Amer. J. Physiol. 60, 107 (1922). — HELLWIG, A.: Verh. dtsch. Ges. Chir. 47, 211 (1923). — COURRIER, R.: Rev. franc. Endocrin. 6, 10 (1928) (Lit.). — CRAMER, W., u. R. L. LUDFORD: J. of Physiol. 61, 396 (1926). — Siehe auch CRAMER, W.: Fever, heat regulation usw. London 1928. — GRAY, S. H., u. J. RABINOVITCH: Amer. J. Pathol. 5, 485 (1929). — CENTANNI, G.: Riv. Pat. sper. 4, 473 (1929). — HUESTIS, R. R., u. H. B. YOCOM: Arch. Entw.mechan. 121, 128 (1930). — KROGH, M., u. Mitarb.: Acta path. scand. (Københ.) 9, 37 (1932). — SIDKI, Y.: J. of Physiol. 75, 30 P (1932). — SCHULZE, H.: Beitr. pathol. Anat. 90, 142 (1932). — KUSCHINSKY, G.: Arch. f. exper. Path. 170, 510 (1933) u. a.

eine Umwandlung der hyperplastischen Drüse in eine Kolloiddrüse ein<sup>1</sup> (Abb. 31). Die bei niedriger Außentemperatur<sup>2</sup> in der Schilddrüse auftretende Erhöhung des Acinusepithels und die Abnahme des Kolloidgehaltes, ebenso wie die kompensatorische Hyperplasie, Mitosenzunahme und Kolloidverarmung nach Teilentfernungen bleiben nach Schilddrüsenzufuhr aus. Die Follikel bleiben im Ruhezustand, d. h. die Epithelzellen bleiben flach, die Zahl der Mitosen ist klein, das Kolloid ist dickflüssig<sup>3</sup>. Bei Ratten verhindert die Zufuhr des Schilddrüsenhormons, die bei

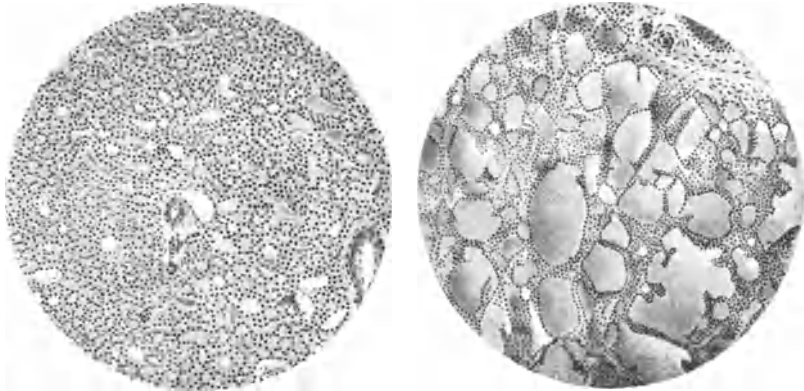


Abb. 31. Hund. Struma. Wirkung der Schilddrüsenzufuhr auf die histologische Struktur der hyperplastischen Schilddrüse. Links: Vor der Schilddrüsenzufuhr. Rechts: Nach der Zufuhr. (Bruns.)

Tränken mit Kropfwasser<sup>4</sup> und bei einseitiger Ernährung<sup>5</sup> sonst auftretende Hyperplasie.

Auch bei Vögeln verursacht die Schilddrüsenzufuhr Abplattung des Epithels, Vergrößerung der Follikel und Zunahme und bessere Färbbarkeit des Kolloides<sup>6</sup>. Bei Batrachierlarven und Axolotln scheint dagegen die Schilddrüsenzufuhr<sup>7</sup> keine typischen histologischen Veränderungen

<sup>1</sup> BRUNS. — MARINE, D., u. W. W. WILLIAMS: Arch. int. Med. **1**, 349 (1908). — Ders. u. C. H. LENHART: Ebenda **4**, 253 (1909). — NICHOLSON, F. M.: J. of exper. Med. **39**, 63 (1924). — Siehe auch FRAZIER, CH. H., u. W. B. MOSSER: Ann. Surg. **89**, 849 (1929).

<sup>2</sup> STOLAND, O. O., u. M. KINNEY: Amer. J. Physiol. **49**, 135 (1919).

<sup>3</sup> WIENER, H.: Arch. f. exper. Path. **61**, 297 (1909). — LOEB, L.: Amer. J. Path. **5**, 71 (1929). — Ders. u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 503 (1927). — BREITNER, B.: Klin. Wschr. **1929**, 97.

<sup>4</sup> HERZFELD, E., u. R. KLINGER: Münch. med. Wschr. **1918**, 647.

<sup>5</sup> FORDYCE, A. D.: Edinburgh med. J. **9**, 55 (1912). — ABEL, A. R., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **73**, 287 (1924). — McCARRISON, R.: Indian J. med. Res. **18**, II, 1311 (1930/31).

<sup>6</sup> LARIONOW, W. TH., u. N. KUSMINA: Biol. Zbl. **51**, 81 (1931). — OHNISHI, Y.: Fol. endocrin. jap. **7**, 168 (1931). — WOITKEWITSCH, A. A., u. B. G. NOWIKOW: Biol. Zbl. **53**, 67 (1933).

<sup>7</sup> ABDERHALDEN, E., u. O. SCHIFFMANN: Pflügers Arch. **183**, 197 (1920).

an der Schilddrüse zu bewirken. ROMEIS und KAHN berichten von einer Hyperplasie, UHLENHUTH und SCHWARTZBACH von einer Abnahme der Bläschenzahl und von Bläschendegenerationen.

Hiernach führt also eine künstliche Erhöhung der im Körper kreisenden Menge des Schilddrüsenhormons zu einer Kolloidvermehrung und zu einer Verminderung der Masse der sich abplattenden Epithelien, d. h. wir dürfen nach diesen Untersuchungen ebenfalls diese histologische Struktur als Ausdruck des Ruhezustandes der Schilddrüse ansehen.

Für diese Auffassung sprechen auch die Ergebnisse der Versuche von GERARD und MC INTYRE<sup>1</sup> über die Gewebsatmung von Schilddrüsen-schnitten, welche nach dem Verfahren von WARBURG bestimmt wurde. Schilddrüsen-schnitte von Hunden, die 3—6 Wochen lang mit Schilddrüsenpulver gefüttert worden waren, hatten einen um ungefähr 30% niedrigeren Sauerstoffverbrauch als das Schilddrüsen-gewebe normaler Tiere, während alle anderen untersuchten Gewebe der hyperthyreotischen Tiere eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches um 25% aufwiesen (siehe auch S. 85).

Den endgültigen Beweis dafür, daß die hier erörterte Beurteilung der Beziehung zwischen Struktur und Funktion der Schilddrüse im allgemeinen richtig ist, haben die Untersuchungen gebracht, welche den Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf die Schilddrüse aufgeklärt haben. Über diese Befunde wird S. 201 berichtet. Die Untersuchung feinerer cytologischer Strukturen der Schilddrüsenzelle (z. B. des GOLGI-Apparates) scheint jedoch zu ergeben, daß in besonderen Fällen dieses Verhältnis zwischen Struktur und Funktion nicht gewahrt ist; siehe S. 185 u. 207.

#### XIV. Physiologie der Schilddrüsensekretion.

##### A. Kaltblütige Wirbeltiere.

Bisher ist eine physiologische Leistung der Schilddrüse nur für die neotenen Formen der kaltblütigen Wirbeltiere erwiesen. Wie S. 91 näher ausgeführt wurde, fehlt bei ihnen nach der Schilddrüsenentfernung die Umwandlung zum Landtier; Schilddrüsenzufuhr führt sie herbei.

Dafür daß die Metamorphose die Folge einer innersekretorischen Mehrleistung ist, spricht auch der histologische Befund an der Schilddrüse der Anuren- und Urodelenlarven und an der Schilddrüse der Jugendformen des Aales und der Plattfische vor und während der Metamorphose (siehe S. 163).

Die humorale Entstehung der Metamorphose bei Amphibienlarven ergibt sich weiter aus der Tatsache, daß Augen oder Kiemen von Sala-

— UHLENHUTH, E., u. S. SCHWARTZBACH: Brit. J. exper. Biol. 5, 1 (1927).

— ROMEIS, B.: Arch. Entw.mechan. 41, 57 (1915). — KAHN, R. H.: Pflügers Arch. 163, 384 (1916).

<sup>1</sup> GERARD, R. W., u. M. MC INTYRE: Amer. J. Physiol. 103, 225 (1933).

manderlarven, wenn sie auf andere Salamanderlarven transplantiert werden, sich nicht zu der Zeit, zu der der Spender metamorphosiert, in ihrer Struktur verändern, sondern zu gleicher Zeit wie die betreffenden Organe des Empfängers<sup>1</sup>. Die Schilddrüse der Amphibienlarven enthält zur Zeit der Metamorphose mehr metamorphosefördernde Substanz als zuvor, wie der Erfolg der Transplantation von Schilddrüsen aus Larven verschiedener Entwicklungsstadien in junge Kaulquappen zeigt<sup>2</sup>.

Bestimmte Axolotlarten metamorphosieren in der Regel nicht. Ihre Schilddrüse ist sehr klein, der Inhalt der Bläschen gleicht nicht dem Kolloid normaler Schilddrüsen. Aber das Axolotlschilddrüsengewebe enthält das die Metamorphose beschleunigende Hormon, denn wenn es in Batrachierlarven transplantiert wird, metamorphosieren diese<sup>3</sup>. Da die Axolotl durch künstliche Zufuhr von Schilddrüsenhormon zur Metamorphose gebracht werden können, muß angenommen werden, daß ihre Schilddrüse zu wenig wirksames Sekret an das Blut abgibt.

Ein Teil der Perennibranchiaten<sup>4</sup> hat die Fähigkeit verloren, auf das Schilddrüsenhormon mit Übergang in die Landform zu antworten, obwohl sie zum Teil noch eine Schilddrüse besitzen. Der blinde und pigmentlose Perennibranchiate *Typhlomolge rathbuni* besitzt entweder nur Schilddrüsenrudimente oder überhaupt keine Schilddrüse und hat nicht die Fähigkeit, auf Einwirkung von Schilddrüsenhormon hin zu metamorphosieren. Auch der ebenfalls blinde und pigmentfreie *Proteus anguinus* metamorphosiert, obwohl er selbst eine Schilddrüse besitzt, auf Zufuhr von Schilddrüse nicht.

Da Blausäure die Spontanmetamorphose der Kaulquappen hemmt, nicht aber die durch Zufuhr von Schilddrüsenhormon in Gang gebrachte Metamorphose<sup>5</sup>, ist anzunehmen, daß die Blausäure die Hormonbereitung oder -abgabe hemmt.

Dafür, daß die Schilddrüse bei kaltblütigen Wirbeltieren die Intensität des Stoffwechsels dauernd oder regulatorisch beeinflusst, sprechen die Versuche von WEIGMANN<sup>6</sup>. Er untersuchte die Kohlensäureproduktion bei der Eidechse (*Lacerta vivipara*) und fand, daß die Follikel der Schilddrüse zur Zeit des erhöhten Stoffwechsels im Frühjahr und Sommer aus kubischen Epithelzellen mit rundlichem Kern aufgebaut waren;

<sup>1</sup> UHLENHUTH, E.: Arch. Entw.mechan. 36, 250 (1913). — KORNFELD, W.: Arch. Entw.mechan. 40, 369 (1914).

<sup>2</sup> SLOWIKOWSKA, ST.: C. r. Soc. Biol. Paris 89, 1396 (1923). — SWINGLE, W. W.: J. of exper. Zool. 37, 219 (1923).

<sup>3</sup> SWINGLE, W. W.: J. of exper. Zool. 36, 397 (1922).

<sup>4</sup> JENSEN nach SWINGLE. — SWINGLE, W. W.: J. of exper. Zool. 36, 397 (1922). — UHLENHUTH, E.: Amer. Naturalist 55, 193 (1921). — DERS.: Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole 45, 303 (1923) (Lit.).

<sup>5</sup> HAFNER, F.: Klin. Wschr. 1927, 1932.

<sup>6</sup> WEIGMANN, R.: Z. wiss. Zool. 142, 491 (1932).

zur Zeit der niedrigen Stoffwechsellage im Herbst und Winter war das Follikelepithel ganz flach. An der periodischen Häutung der Amphibien und Reptilien scheint die Funktion der Schilddrüse beteiligt zu sein<sup>1</sup>. Ob das Wachstum außerhalb der Periode der Metamorphose durch die Schilddrüse innersekretorisch beeinflußt wird, ist nicht zu entscheiden.

### B. Vögel.

Die Beobachtungen über die mangelhafte Befiederung thyreoaplastischer Kücken lassen die Annahme zu, daß die Funktion der Schilddrüse für die richtige Befiederung des jungen Vogels von Bedeutung ist<sup>2</sup>.

Dafür, daß die Schilddrüse des erwachsenen Vogels zu verschiedenen Zeiten des Jahres verschieden stark in Aktion ist, sprechen die Saisonveränderungen der Größe und des Kolloidgehaltes<sup>3</sup>. Im Herbst und Winter ist die Schilddrüse der Vögel größer — bei der Krähe 8mal größer — als im Frühjahr und im Sommer. Im Herbst und Winter wird mehr Kolloid gespeichert als im übrigen Teil des Jahres<sup>4</sup>.

In Versuchen an Hähnen<sup>5</sup>, welche unter Ausschaltung ultravioletter Strahlen *künstlich belichtet* wurden, traten Vergrößerungen der Schilddrüse bis auf das Doppelte des normalen Schilddrüsengewichtes auf. Das histologische Bild zeigte Epithelhyperplasie; die Follikel enthielten wenig Kolloid oder waren kolloidfrei.

Nach den Ausführungen auf S. 99 u. 102 hat es den Anschein, als ob die Schilddrüse für die periodisch wiederkehrende *Mauser* ausschlaggebend sein könnte. Die jahreszeitbedingte Mauserung ist aber keine Schilddrüsenfunktion. Zur Mauserzeit ist bei Hühnern keine histologische Veränderung in der Schilddrüse zu finden, die einer Mehrfunktion entspricht. Das Follikelepithel ist flach, die Follikel sind groß und enthalten viel Kolloid<sup>6</sup>. Die Mauser erfolgt bei *schilddrüsenlosen* Enten und Enterichen ungestört<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> Siehe bei UHLENHUTH. — DRZEWICKI, S.: Arch. Entw.mechan. **114**, 155 (1928). — ADAMS, A. E., u. Mitarb.: J. of exper. Zool. **68**, 1 (1932) (Lit.) — Ders.: J. of exper. Biol. **10**, 247 (1933).

<sup>2</sup> SCHWARZ, E.: Arch. Entw.mechan. **123**, 1 (1930). — Ders.: Züchter **1931**, 154.

<sup>3</sup> RIDDLE, O.: Amer. J. Physiol. **73**, 5 (1925). — Ders., u. W. S. FISHER: Ebenda **72**, 464 (1925). — CRUICKSHANK, E. M.: Biochemic. J. **23**, 1044 (1929). — MACOWAN, M. M.: Quart. J. exper. Physiol. **21**, 383 (1932). — PODHRADSKY, J.: Nach Ber. Biol. **25**, 542 (1933).

<sup>4</sup> HAECKER, V.: Schweiz. med. Wschr. **56**, 337 (1926). — CRUICKSHANK.

<sup>5</sup> TURNER, K. B.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 204 (1930).

<sup>6</sup> CRUICKSHANK. — Siehe auch WOITKEWITSCH, A. A.: Biol. Zbl. **53**, 115 (1933).

<sup>7</sup> ZAWADOWSKY, M. M.: Endokrinol. **5**, 353 (1929). — Siehe dagegen CREW, F. A. E.: Zit. S. 99 Note 8. — Ders.: Arch. Geflügelkde **1**, 234 (1927).

Nach der *Exstirpation* der *Milz* bei Hühnern scheint die Schilddrüse zunächst einen Zustand erhöhter Tätigkeit zu zeigen: Die Follikel epithelien werden größer, der Golgiapparat ist stark ausgebildet. Später werden die Epithelzellen niedriger und der Golgiapparat ist kaum mehr darzustellen<sup>1</sup>.

### C. Säugetiere.

#### a) Stärke der normalen Schilddrüsensekretion.

Es ist noch unbekannt, wieviel Jod in Form des jodhaltigen Schilddrüsenhormons im Körper vorhanden ist. Es kann nur der maximal mögliche Wert annähernd berechnet werden.

Nach einigen Analysen<sup>2</sup> enthält das Blut der normalen Menschen und der normalen Tiere etwa 10—20 $\gamma$  Jod pro 100 Gramm, in den Geweben ist der Gehalt höher: Die Muskeln enthalten 25—30 $\gamma$  %, die Leber 35 bis 40 $\gamma$  %. Man wird wohl annähernd den Gesamtgehalt des Körpers an Jod — abzüglich des Schilddrüsenjods — auf höchstens 20—30 $\gamma$  %, d. h. für den Erwachsenen von 70 kg auf höchstens 15—20 mg schätzen dürfen. Ein Teil des Jods — etwa die Hälfte — ist anorganisch gebunden. Es bleiben also maximal etwa 7—10 mg für das Jod des Schilddrüsenhormons = etwa 10—15 mg Thyroxin<sup>3</sup>.

Man wird mit der Annahme nicht sehr fehl gehen, daß die Jodmenge, die, als Thyroxin fortlaufend parenteral gegeben, imstande ist, die Verbrennungen der schwer myxödematösen Patienten allmählich auf das Normalmaß zu bringen und es dann dauernd auf diesem zu erhalten, annähernd der Jodmenge entspricht, die von der Schilddrüse in Form des Thyreoglobulins abgegeben wird.

Über die zum Ausgleich der Oxydationshemmung bei Myxödem notwendigen täglichen Thyroxingaben liegen aber nur wenige verwertbare Angaben vor<sup>4</sup>. Nach PLUMMER und BOOTHBY genügt bei intravenöser Injektion die tägliche Zufuhr von weniger als 1 mg Thyroxin zum Ausgleich. THOMPSON und Mitarbeiter<sup>5</sup> konnten, wie aus der Tabelle 23

<sup>1</sup> SUMORI, S., u. T. INOUE: Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **44**, 71 (1932).

<sup>2</sup> KENDALL, E. C.: Endocrinology **3**, 156 (1919). — VEIL, W. H., u. A. STURM: Dtsch. Arch. klin. Med. **147**, 166 (1925). — STURM, A.: Ebenda **161**, 129 (1928). — Ders. u. B. BUCHHOLZ: Ebenda **161**, 227 (1928). — Ders.: Klin. Wschr. **1931**, 1649. — Ders. u. R. SCHNEEBERG: Z. exper. Med. **86**, 665 (1933). — Nur *Blutjod*: BALDAUF, L. K., u. L. PINCUSSEN: Klin. Wschr. **1930**, 1825. — BILMANN, G.: Hosp.tid. (dän.) **74**, 395 (1931). — NITZESCU, I. I., u. E. BINDER: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 279 (1931). — BREITNER, B.: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 956. — DODDS, E. C., u. Mitarb.: Lancet **223**, 608 (1932). — SCHITTENHELM, A.: Med. Klin. **1932**, 275. — Ders. u. E. EISLER: Z. exper. Med. **86**, 309, 360, 368 (1933). — ELMER, A. W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 390 (1933) u. a.

<sup>3</sup> Siehe auch BOOTHBY, W. M.: J. amer. med. Assoc. **77**, 252 (1921). — Ders. u. E. J. BALDES: J. of Pharmacol. **25**, 139 (1925).

<sup>4</sup> PLUMMER, H. S., u. W. M. BOOTHBY: Amer. J. Physiol. **55**, 295 (1921).

<sup>5</sup> THOMPSON, W. O., u. Mitarb.: J. clin. Invest. **12**, 235 (1933).



hervorgeht, durch tägliche subcutane oder intravenöse Injektion von 0,3—0,4 mg Thyroxin den Grundumsatz erwachsener, myxödematöser Menschen auf dem normalen Werte halten.

Tabelle 23 (nach THOMPSON und Mitarbeitern).

Höhe des Grundumsatzes bei fortgesetzter Zufuhr verschieden großer Dosen von Thyroxin und von trockener Schilddrüse bei zwei Fällen von Myxödem.

Art der Behandlung	Grundumsatz in % des normalen Um- satzes *	
	Fall 1	Fall 2
Keine Behandlung . . . . .	— 33	— 41
0,05 mg Thyroxin Squibb intravenös täglich . . . . .		— 34
0,1 „ „ „ „ „ „ . . . . .	— 21	— 25
0,2 „ „ „ „ „ „ . . . . .	— 7	— 15
0,3 „ „ „ „ „ „ . . . . .	+ 1	— 8
0,4 „ „ „ „ „ od. subc. täglich . . . . .		+ 5
1,5 „ „ „ „ „ „ jeden 5. Tag . . . . .	+ 3	
2,0 „ „ „ „ „ subcutan „ 5. „ . . . . .		+ 6
3,0 „ „ „ „ „ intravenös „ 10. „ . . . . .	— 9	
0,065 g trockene Schilddrüse ** per os täglich . . . . .	— 6	— 16
0,1 „ „ „ „ „ „ „ . . . . .	+ 7	— 1

Fall 1: Frau, 42 jährig; Größe 159 cm; Körpergewicht ca. 70 kg.

Fall 2: Frau, 38 jährig; Größe 153 cm; Körpergewicht ca. 55 kg.

\* Bestimmung des Grundumsatzes nach SANBORN-BENEDICT; Standardwerte nach AUB-DUBOIS. \*\* Jodgehalt 0,23%.

Die Angaben über die zum Ausgleich der Stoffwechselsenkung bei Myxödematösen notwendigen oralen Gaben von Schilddrüse sind nur als obere Werte zu verwenden, da wohl nicht die gesamte oral gegebene Menge in wirksamer Form resorbiert wird. FÖRSTER<sup>1</sup> brauchte bei einem schweren postoperativen Myxödem in 257 Tagen 187 g frische Schilddrüse, also weniger als 1 g frische Drüse pro Tag, um Heilung zu erzielen. Nach BOOTHBY und Mitarbeitern<sup>2</sup> genügt gelegentlich die tägliche Zufuhr von 0,06—0,07 g Trockenschilddrüse — meist sind 0,09—0,13 g notwendig.

Im langfristigen Versuch von MAGNUS-LEVY<sup>3</sup> an einem erwachsenen Myxödematösen erzeugte die tägliche Zufuhr von 0,9 mg Jod als Schilddrüsenpulver oder als Jodothyryn schon eine Pulsfrequenzsteigerung über die normalen Werte. Nach PLUMMER<sup>4</sup> sind oral zugeführt täglich ungefähr 1 mg Jod in Form von Thyroxin notwendig, um den Grundumsatz schilddrüsenloser Menschen in normalen Grenzen zu halten.

<sup>1</sup> FÖRSTER, F.: Dtsch. med. Wschr. 1897, 181, 201, 248.

<sup>2</sup> BOOTHBY, W. M., u. Mitarb.: Erg. Physiol. 24, 728 (1926).

<sup>3</sup> MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. 33, 268 (1897); 52, 201 (1904).

<sup>4</sup> PLUMMER, H. S.: J. amer. med. Assoc. 77, 243 (1921).

THOMPSON und Mitarbeiter mußten täglich 0,1 g Schilddrüsenpulver entsprechend ungefähr 0,25 mg Jod per os geben, um bei ihren myxödematösen Menschen den Grundumsatz auf einem normalen Werte zu halten (Tabelle 23).

Die Schilddrüse des erwachsenen Menschen muß demnach wahrscheinlich pro Tag eine Hormonmenge in den Organismus abgeben, welche ungefähr einer Jodmenge von 0,25 mg entspricht, um den Hormongehalt des menschlichen Körpers auf jener Höhe zu halten, welche die richtige Intensität des Stoffwechsels unter den Bedingungen des Grundumsatzes gewährleistet.

#### b) Einfluß von Hunger und Nahrungszufuhr auf die Schilddrüsensekretion.

Die bei völliger Nahrungsentziehung auftretenden Veränderungen der Schilddrüsenhistologie<sup>1</sup> werden nicht ganz einheitlich geschildert. Die meisten berichten von einer Atrophie der Epithelien verbunden mit einer Abnahme der Kolloidspeicherung; in den Epithelzellen nimmt die Zahl der Mitochondrien ab (Abb. 32). Nach MISSIROLI wird in der Schilddrüse des hungernden Kaninchens in den ersten Tagen des Hungerns eine sehr starke Kolloidspeicherung mit einer Abplattung der Epithelzellen beobachtet, später tritt die Epithelatrophie in den Vordergrund, und die Kolloidspeicherung nimmt ab. Auch bei starker Unterernährung<sup>2</sup> oder bei insuffizienter, zu einseitiger<sup>3</sup> bzw. an Vitaminen zu armer<sup>4</sup> Ernährung spricht der histologische Befund im ganzen für eine Einschränkung der innersekretorischen Leistungen. Zumal bei Mangel an antineuritischen Vitamin B atrophiert die Schilddrüse. Der Jodgehalt der Schilddrüse

<sup>1</sup> Lit. bei WEGELIN, C.: Handb. spez. path. Anat. Hist. 8, 64 (1926). — MISSIROLI, A.: Pathologica 2, 38 (1910). — Ders.: Arch. ital. Biol. 55, 115 (1911). — VINCENT, S., u. M. S. HOLLENBERG: J. of Physiol. 54, LXIX (1920/21). — JACKSON, C. M.: Amer. J. Anat. 19, 305 (1916) (Lit.). — NICHOLSON, F. M.: J. of exper. Med. 39, 63 (1924).

<sup>2</sup> JACKSON. — WATSON, CH.: J. of exper. Zool. 5, 239 (1913). — STEWART, CH. A.: Amer. J. Physiol. 48, 67 (1919). — CHANG, H. CH.: Amer. J. Physiol. 73, 275 (1924). — RABINOVITCH, J.: Amer. J. Path. 5, 87 (1929).

<sup>3</sup> TSUJI, K.: Acta Scholae med. Kioto 3, 713 (1920). — HART, C.: Berl. klin. Wschr. 1921, 533. — ABEL, A. R., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 73, 287 (1924). — CRAMER, W.: J. of Physiol. 57, LXIX (1923). — MARINE, D., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, 822 (1929).

<sup>4</sup> McCARRISON: Nach SHARPEY-SCHAFFER, E.: Endocr. Organs, London 1924, I. S. 39. — HINTZELMANN, U.: Arch. f. exper. Path. 100, 353 (1923). — GLANZMANN, E.: Jb. Kinderheilk. 101, 1 (1923). — SOUBA, A. J.: Amer. J. Physiol. 70, 181 (1923). — LOPEZ-LOMBA, J.: C. r. Acad. Sci. Paris 176, 1417 (1923). — KORENCHEVSKY, V.: J. of Path. 26, 207 (1923). — NICHOLSON. — SATWORNITZKAJA, A. S., u. W. S. SIMNITZKY: Virchows Arch. 266, 329 (1927). — SANKARAN, G.: Indian J. med. Res. 19, 71 (1931). — SPENCE, A. W.: Brit. J. exper. Path. 13, 157 (1932).

sinkt beim Hungern ab; erhöhte Außentemperatur verhindert diese Abnahme.

Die Zufuhr von Nahrung bewirkt nach MISSIROLI bei hungrigen Kaninchen, daß schon innerhalb einiger Stunden das aufgespeicherte Kolloid aus den Bläschen verschwindet und das Epithel hoch wird, und daß im Epithel Granula auftreten: Offenbar gelangt nun mehr Sekret

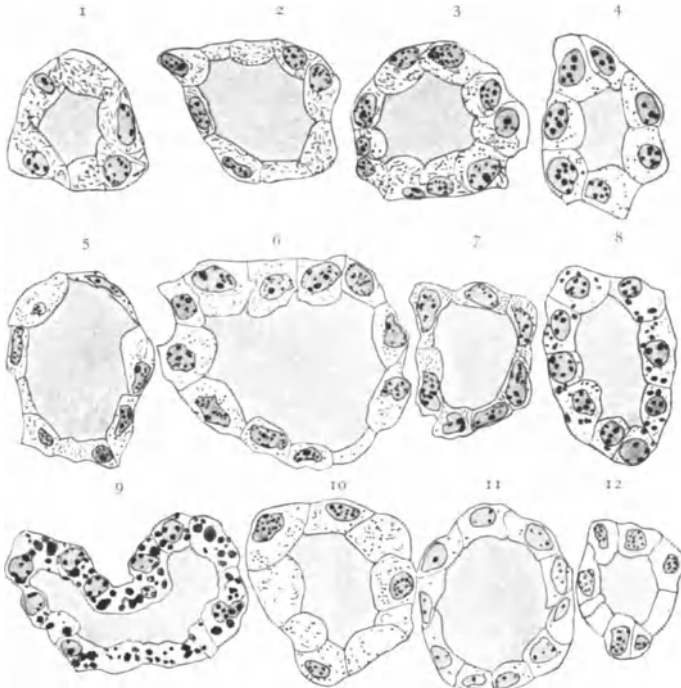


Abb. 32. Meerschweinchen-Schilddrüse. Beeinflussung der Mitochondrien. 1 und 2 kompensatorische Hypertrophie; 3 und 4 nach Schilddrüsenfütterung; 5 und 6 nach Zufuhr von Kaliumjodid; 7, 8 und 9 nach 3-, 4- bzw. 6 tägigem Hunger (mit Verschwinden der Mitochondrien treten im Cytoplasma durch Osmiumsäure schwarz färbbare Tröpfchen auf); 10 normal; 11 Vitamin-B-Mangel; 12 postmortal. (Nach Nicholson.)

in den Kreislauf. In eigenen Versuchen von P. TRENDELEBURG und M. VOGT<sup>1</sup> konnte die von MISSIROLI beschriebene Veränderung des histologischen Schilddrüsenaufbaues nach 3—4 tägigem Hunger und 20—30 Stunden nach der darauffolgenden Nahrungszufuhr bei Kaninchen und Ratten regelmäßig gefunden werden.

Wie diese Veränderungen des Schilddrüsenaufbaues ausgelöst werden, ist unbekannt. Versuche, in welchen eine vollständige (bei Kaninchen) oder eine partielle (bei Ratten) Ausschaltung der sympathischen Nerven der Schilddrüse durchgeführt wurde, haben ergeben,

<sup>1</sup> Vogt, M.: Arch. f. exper. Path. 162, 129 (1931).

daß die sympathische Innervation der Schilddrüse für diese Reaktion auf Hunger und Fütterung nicht notwendig ist (Abb. 33 u. 34).

Die Zufuhr von Fleisch<sup>1</sup> löst bei Ratten und Kaninchen eine Wucherung des Epithels aus: In den Bläschen wird weniger Kolloid gespeichert. Bei Hühnern wird nach WATSON<sup>2</sup> die Schilddrüse stark vergrößert, z. B. 8mal größer als bei normalen Kontrollen, das Körpergewicht nimmt ab, die Federn fallen aus; histologisch unterscheiden sich die Schilddrüsen nicht von denen normaler Tiere. Auch Fettdarreichung

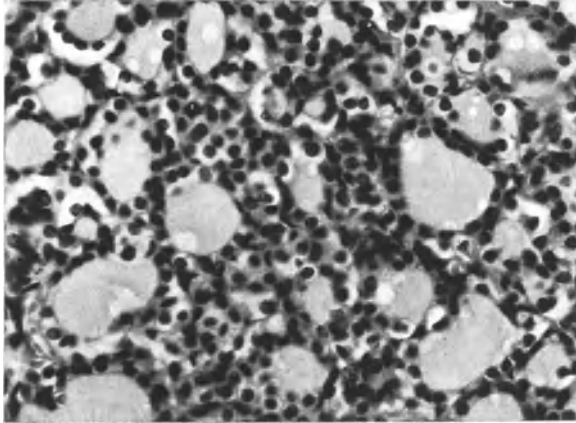


Abb. 33. Kaninchen 1,8 kg; Halsmark durchschnitten. Schilddrüse nach 3 tägigen Hungern. Abnahme des Körpergewichtes während des Hungerns von 1,76 auf 1,36 kg. (Vergrößerung 300:1). (Vogt und Trendelenburg.)

bewirkt bei Hunden und Tauben eine Schilddrüsenhyperplasie<sup>3</sup>. MELLANBY und MELLANBY fanden bei jungen Hunden, daß das Gewicht der Schilddrüsen der mit viel Fett ernährten Tiere im Durchschnitt 8,04 g betrug, während das Durchschnittsgewicht der mit Lebertran gefütterten Tiere nur 0,59 g betrug.

Ob diese Eiweiß- und Fetthyperplasie durch eine unmittelbare oder mittelbare Einwirkung der Nahrungsstoffe oder ihrer Spaltprodukte auf das Schilddrüsenepithel zustande kommt, oder ob sie der Ausdruck

<sup>1</sup> TANBERG, A.: J. of exper. Med. 24, 547 (1915). — BURGET, G. E.: Amer. J. Physiol. 44, 492 (1917) (Lit.). — WATSON, CH.: J. of Physiol. 32, XVI (1905); 34, XXI (1906); 36, I (1907). — Ders.: Quart. J. exper. Physiol. 5, 229 (1912). — TANABE, H.: Beitr. path. Anat. 73, 415 (1925). — Siehe auch WEGELIN, C.: Handb. spez. path. Anat. Hist. 8, 67 (1926). — MCCARRISON, R.: Indian J. med. Res. 18, 619 (1930—31).

<sup>2</sup> WATSON, CH.: J. of Physiol. 31, V (1904).

<sup>3</sup> MARINE, D., u. C. H. LENHART: J. of exper. Med. 13, 455 (1911). — MCCARRISON nach WEGELIN. — MELLANBY, E., u. M. MELLANBY: J. of Physiol. 55, VII (1921). — TSUJI, K.: Acta Scholae med. Kioto 5, 329 (1922). — Siehe auch SUGAI, M.: Trans. jap. path. Soc. 19, 66 (1929). — TAKEDA, K.: Ebenda 19, 32 (1929).

eines Mehrverbrauches von Schilddrüsensekret bei jenen Ernährungsarten ist, bleibt noch näher zu untersuchen.

Nach POTICK und RE<sup>1</sup> weist die Schilddrüse von Hunden, welche vorher 18 Stunden lang gehungert hatten, 4 bis 6 Stunden nach einer Fleischmahlzeit einen erhöhten Gehalt an Tryptophan auf.

Nach einer Beobachtung hat es den Anschein, als ob die vermehrte Zufuhr von Eiweiß einen stärkeren Verbrauch an Schilddrüsenhormon, der zu einer kompensatorischen Mehrleistung führen müßte, zur Folge

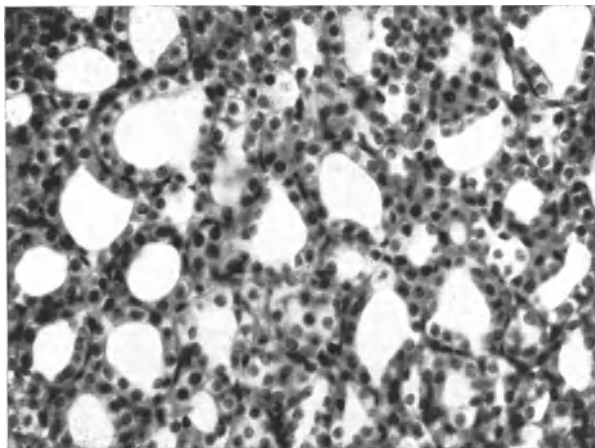


Abb. 34. Kaninchen 1,71 kg; Halsmark durchschnitten. Schilddrüse 20 Stunden nach Fütterung im Anschluß an 3 tägiges Hungern. Zunahme des Körpergewichtes durch die Fütterung von 1,28 auf 1,5 kg. (Vergrößerung 300:1.) (Vogt und Trendelenburg.)

hat. Wenn trächtige Schweine eine viel Eiweiß und wenig Jod enthaltende Nahrung erhalten, zeigen die von ihnen geworfenen Jungen myxödematöse Erscheinungen — sie sind haarlos —, bei eiweißarmer Kost dagegen nicht, ebenso nicht, wenn durch Jodsalzzulage der Schilddrüse die Möglichkeit der Mehrsekretion gegeben wird<sup>2</sup>.

In diesem Zusammenhang ist die Feststellung von Bedeutung, daß nach McCARRISON bei wachsenden Ratten, wenn sie mit eiweißreicher Kost ernährt wurden, die Jodausscheidung im Urin bei annähernd gleicher Jodaufnahme erheblich zunahm; die Schilddrüse wurde dabei etwas kleiner als bei normal ernährten Tieren.

Die Einschränkung der Schilddrüsensekretion im Hungerzustand dürfte wohl für die abnorm niedrige Wärmeproduktion und für die noch stärker ausgesprochene Hemmung der Eiweißverbrennung, die

<sup>1</sup> POTICK, D., u. P. M. RE: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 135 (1931).

<sup>2</sup> HART, E. B., u. H. STEENBOCK: J. of biol. Chem. **33**, 313 (1918). — Siehe auch HOFFMANN, J.: Nach Endokrinologie **8**, 451 (1931).

bei der Unterernährung in der Regel zu finden ist<sup>1</sup>, verantwortlich sein. Wie groß der Anteil dieser Unterfunktion der Schilddrüse an der biologischen Adaptation an die verminderte Energieaufnahme ist, läßt sich jedoch nicht sagen.

Die letzte Phase der Unterernährung zeigt bekanntlich eine starke Vermehrung des Eiweißzerfalles. Daß dieser prämortale Eiweißzerfall auch bei fehlender Schilddrüse vorhanden ist, also nicht der Ausdruck einer prämortalen Mehrsekretion der Schilddrüse sein kann, wurde S. 125 erwähnt.

Mit VERZÁR<sup>2</sup> ist anzunehmen, daß die Hemmung der Schilddrüsensekretion an der bei der Tauben-Beri-Beri eintretenden Senkung der Verbrennungen schuld ist oder doch an ihr mitbeteiligt ist. Die Schilddrüse der an Beri-Beri erkrankten Tauben ist hormonarm<sup>3</sup>.

Ehe die Schilddrüse bei Vitaminmangel atrophisch wird, scheint sie mehr Sekret abzugeben. Nach REID HUNT<sup>4</sup> wird nämlich die Acetonitrilresistenz der Mäuse bei vitaminfreier Kost vorübergehend größer und bei Zufuhr von Thyroxin bei vitaminfreier Kost wird sie stärker erhöht, als wenn die gleiche Thyroxinmenge bei vitaminhaltiger Kost zugeführt wird. Daß bestimmte Kostformen bei Mäusen die Schilddrüsensekretion zu fördern imstande sind<sup>5</sup>, schließt REID HUNT aus dem Ausfall seiner Versuche: Er fand eine Erhöhung der Resistenz gegen Acetonitril z. B. nach Ernährung mit Hafermehl und Leber, so daß die tödliche Dosis 4,3 mg pro Gramm betrug, während Mäuse, die mit Milch, Ei und hartem Biskuit gefüttert worden waren, die Dosis von 0,15 mg pro Gramm nicht überstanden. Dieser Nahrungseinfluß auf die Acetonitrilresistenz fehlte oder war abgeschwächt, wenn bei den Tieren zuvor die Schilddrüse entfernt worden war und dadurch eine Mehrsekretion unmöglich gemacht worden war.

Bei überreicher Ernährung steigen die Verbrennungen im tierischen Körper über das dem Gewichtszuwachs entsprechende Maß an<sup>6</sup>. An dieser Luxuskonsumption ist eine Mehrsekretion der Schilddrüse beteiligt, denn beim Hunde ist sie nach der Schilddrüsenentfernung geringer als vorher<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> Siehe bei GRAFE, E.: *Erg. Physiol.* **21**, 130 (1923). — Ders.: *Handb. norm. path. Physiol.* **5**, 212 (1928).

<sup>2</sup> VERZÁR, F., u. B. VÁSÁRHELYI: *Pflügers Arch.* **206**, 675 (1924). — VÁSÁRHELYI, B.: *Ebenda* **212**, 240 (1926). — Siehe auch ÁRVAY, A. v.: *Biochem. Z.* **192**, 369 (1928).

<sup>3</sup> VERZÁR. — PIGHINI, G.: *Biochimica e Ter. sper.* **14**, 249 (1927).

<sup>4</sup> HUNT, REID: *Amer. J. Physiol.* **63**, 257 (1923).

<sup>5</sup> Siehe auch PAAL, H., u. W. HUBER: *Arch. exper. Path.* **162**, 521 (1931). — Ders. u. H. O. KLEINE: *Beitr. path. Anat.* **91**, 322 (1933).

<sup>6</sup> Siehe bei GRAFE, E.: a. a. O. S. 167 bzw. 239.

<sup>7</sup> ECKSTEIN, E., u. E. GRAFE: *Z. physiol. Chem.* **107**, 73 (1919).

Hoher Gehalt der Nahrung an *Calciumverbindungen* begünstigt das Zustandekommen der Nahrungs- und Jodmangelhyperplasie bei Ratten<sup>1</sup>; dabei können starke Zunahmen des Schilddrüsengewichtes auftreten<sup>2</sup>.

Wenn es einigen Untersuchern<sup>3</sup> nicht gelungen ist, durch solche „jodarme“ Nahrung histologische Veränderungen der Schilddrüse oder Schilddrüsenvergrößerungen zu erzielen, so liegt das vermutlich daran, daß die von ihnen verwendete Nahrung nicht jodarm genug gewesen ist. (Siehe S. 183.)

Durch langandauernde *Verfütterung von Kohl* und von anderen Brassicaarten ist es gelungen, bei Kaninchen eine Hyperplasie der Schilddrüse zu verursachen<sup>4</sup>. Im Verlaufe von einigen Wochen wird das Epithel der Schilddrüsenfollikel höher, das Kolloid wird dünnflüssiger und spärlicher. Wenn die Fütterung mit wirksamem Kohl lange genug dauert, entsteht das Bild der Struma diffusa parenchymatosa. Die Follikel sind klein und frei von Kolloid; das Epithel ist hochkubisch. Die Schilddrüse kann bei den mit Kohl gefütterten Tieren eine starke Gewichtszunahme aufweisen. CHESNEY, CLAWSON und WEBSTER fanden bei 486 Tieren ein Durchschnittsgewicht der frischen Schilddrüse von 2,9 g, gegenüber einem Gewicht von ungefähr 0,2 g für die Schilddrüse des normalen Kaninchens. Einige ihrer Tiere zeigten Schilddrüsenvergrößerungen bis zu 40 g. Andere Autoren haben wesentlich geringere Zunahmen der Schilddrüsen Gewichte gefunden<sup>5</sup>. Im Verhalten solcher mit Kohl gefütterter Tiere ist ein deutlicher Unterschied gegenüber normalen Tieren nicht festzustellen. Die Wärmeproduktion scheint etwas erniedrigt zu sein<sup>6</sup>.

Die zur Kropfentstehung führenden Stoffe des Kohles sind nicht bekannt (vgl. S. 194). Die chemischen Versuche, die wirksamen

<sup>1</sup> TANABE, H.: Beitr. path. Anat. **73**, 415 (1925). — KRAUS, W. E., u. C. F. MONROE: J. of biol. Chem. **89**, 581 (1930). — HELLWIG, C. A.: Klin. Wschr. **1930**, 1913. — Ders.: Arch. of Path. **11**, 709 (1931). — LEVINE, H.: J. of biol. Chem. **97**, C (1932). — THOMPSON, J.: Endocrinology **17**, 537 (1933). — Siehe auch MC CARRISON, R.: Indian J. med. Res. **18**, 577 (1930—31).

<sup>2</sup> KRAUS u. MONROE. — LEVINE.

<sup>3</sup> Siehe z. B. HELLWIG, C. A.: Endokrinologie **6**, 161 (1930). — JACKSON, C. M., u. M. T. P'AN: Endocrinology **16**, 146 (1932) (Lebertranzusatz!).

<sup>4</sup> CHESNEY, A. M., T. A. CLAWSON u. B. WEBSTER: Bull. Hopkins Hosp. **43**, 261 (1928). — MARINE, D., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 822 (1929); **27**, 1025 (1930). — WEBSTER, B., u. A. M. CHESNEY: Amer. J. Path. **6**, 275 (1930). — WEBSTER, B., u. Mitarb.: J. of exper. Med. **53**, 81 (1931). — Ders.: Endocrinology **16**, 617 (1932). — Ders.: Amer. J. Anat. **52**, 147 (1933). — MC CARRISON, R.: Indian J. med. Res. **18**, 1311 (1931). — ZECKWER, I. T.: Amer. J. Path. **8**, 235 (1932). — BIANCHI, G. C.: Beitr. path. Anat. **90**, 539 (1933).

<sup>5</sup> MC CARRISON. — ZECKWER. — BIANCHI.

<sup>6</sup> WEBSTER, B.: Bull. Hopkins Hosp. **43**, 278 (1928). — Siehe auch BAUMANN, E. J., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **94**, 383 (1931).

Stoffe zu isolieren oder anzureichern, haben noch nicht zu einem klaren Ergebnis geführt<sup>1</sup>; die Aufklärung wird dadurch erschwert, daß die Wirksamkeit des Kohles nach Standort und Jahreszeit erheblich schwankt. (Über den Einfluß der Jodzufuhr auf die durch Kohlfütterung erzeugte Schilddrüsenhyperplasie siehe S. 184.)

### c) Einfluß der Außentemperatur auf die Schilddrüsensekretion.

Nach ADLERS<sup>2</sup> histologischen Untersuchungen an Kaulquappen ist anzunehmen, daß bei erniedrigter Außentemperatur eine Förderung der Schilddrüsentätigkeit, bei erhöhter Außentemperatur eine Hemmung einsetzt. Nach ihm haben die Alpenkaulquappen eine große Schilddrüse mit zahlreichen kleinen Follikeln, die Adriakaulquappen dagegen kleine Schilddrüsen mit wenigen großen Follikeln. Wenn Kaulquappen in warmem Wasser (28—31,5° C) gehalten werden, so metamorphosieren sie verspätet; ihre Schilddrüse wird klein und atrophisch. In kaltem Wasser (8—10° C) tritt die Metamorphose dagegen beschleunigt auf. Aus warmem in kaltes Wasser gebrachte Kaulquappen zeigen eine Vermehrung des Drüsenepithels, das hoch wird, die Schilddrüse wird größer, ihr Kolloid flüssiger.

Bei Warmblütern ist die Schilddrüsenstruktur ebenfalls von der Außentemperatur abhängig<sup>3</sup>. Bei niedriger Außentemperatur (3—7° C) ist das Epithel der verhältnismäßig großen Schilddrüse hoch, in den Bläschen wird wenig Kolloid gespeichert. Bei den Wärmertieren (32—40° C) speichern die Follikel viel Kolloid und der Epithelbelag ist abgeplattet. Auch das Verhalten des GOLGIapparates spricht dafür, daß bei den Kältetieren eine starke, bei den Wärmertieren eine schwache Schilddrüsensekretabgabe vorliegt. In der Follikelepithelzelle der Schilddrüse eines Tieres, welches der Kälte ausgesetzt war, ist der Golgiapparat vergrößert. Da bei den Kältetieren ein stärkerer Sekretionsreiz vorhanden ist als bei den Wärmertieren, ist es verständlich, daß die nach

<sup>1</sup> WEBSTER, B., u. A. CIPRA: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 1026 (1930). — BAUMANN, E. J., u. Mitarb.: Ebenda **28**, 1017 (1931). — WEBSTER, B.: Ebenda **29**, 1070 (1931/32). — WESTRA, J. J., u. V. HUNTER: Ebenda **30**, 1157 (1933). — MARINE, D., u. Mitarb.: J. of exper. Med. **57**, 121 (1933). — MC CARRISON.

<sup>2</sup> ADLER, L.: Pflügers Arch. **164**, 1 (1916).

<sup>3</sup> CRAMER, W.: J. of Physiol. **50**, XXXVIII (1916). — Ders. u. R. L. LUDFORD: Ebenda **59**, 396 (1926). — CRAMER, W.: Fever, heat regulation, climate usw. London 1928, S. 41 ff. — MILLS, C. A.: Amer. J. Physiol. **46**, 329 (1918). — MERKE, F.: Beitr. klin. Chir. **140**, 375 (1918). — STOLAND, O. O., u. M. KINNEY: Amer. J. Physiol. **49**, 135 (1919). — VOGT, M.: Arch. f. exper. Path. **162**, 129 (1931). — Siehe dagegen HART, C.: Berl. klin. Wschr. **1921**, 533. — Ders.: Pflügers Arch. **196**, 151 (1922).



Teilentfernungen der Schilddrüse eintretende kompensatorische Hyperplasie der Schilddrüse im Winter lebhafter als im Sommer auftritt<sup>1</sup>.

Als Ausdruck der Sekretionshemmung in hoher Außentemperatur werden in der Wärme gehaltene Mäuse gegen Acetonitril etwas empfindlicher<sup>2</sup>, während Wintermäuse weniger empfindlich sind<sup>3</sup>.

Wie groß der Anteil der Schilddrüse an den im Interesse der Konstanthaltung der Körpertemperatur sich abspielenden regulatorischen Veränderungen der Wärmeproduktion ist, läßt sich auf Grund der vorliegenden Befunde noch nicht sagen. Er scheint gering zu sein. Bei Hunden steigt die O<sub>2</sub>-Aufnahme im Muskel auf Unterkühlung in unvermindertem Ausmaß an, wenn den Tieren am Tag zuvor die Schilddrüse entfernt worden ist<sup>4</sup>.

#### d) Schilddrüsenfunktion und Winterschlaf.

PEISER<sup>5</sup> und ADLER<sup>6</sup> fanden bei Fledermäusen und Igel während des Winterschlafes Anzeichen für eine Rückbildung der Epithelzellen der Schilddrüse. Im Frühjahr setzte eine Neubildung der nun hohen Epithelzellen ein, das Kolloid wurde am Rande der Follikel flüssiger<sup>6</sup>. Ähnliche Befunde wurden an der Schilddrüse von Murmeltieren (*Arctomys marmota* L.) erhoben<sup>7</sup>. ADLER schloß auf eine Vermehrung der sekretorischen Tätigkeit der während des Winterschlafes ruhenden Schilddrüse.

Es liegen keine Befunde vor (siehe auch S. 148), welche die Annahme zureichend begründen, daß das Erwachen aus dem Winterschlaf die Folge einer Schilddrüsenmehrsekretion ist. MANN<sup>8</sup> zeigte, daß schilddrüsenlose Ziesel (*Spermophilus tridecemlineatus*) genau so in Winterschlaf verfallen und daraus erwachen wie normale Kontrolltiere.

Eichhörnchen (*Citellus tridecemlineatus pallidus*), denen täglich 0,03 bis 0,05 g Schilddrüsenpulver pro kg zugeführt wurde, verfielen, wenn sie einer Temperatur von 4° C ausgesetzt wurden, ebenso in einen winterschlafähnlichen Zustand wie die Kontrolltiere<sup>9</sup>.

<sup>1</sup> LOEB, L.: J. metabol. Res. **41**, 481 (1920).

<sup>2</sup> SUNDSTROEM, E. S.: Amer. J. Physiol. **60**, 434 (1922).

<sup>3</sup> HUNT, REID: Amer. J. Physiol. **63**, 257 (1923).

<sup>4</sup> FREUND, H., u. S. JANSSEN: Pflügers Arch. **200**, 96 (1923).

<sup>5</sup> PEISER, J.: Z. Biol. **48**, 482 (1906).

<sup>6</sup> ADLER, L.: Arch. f. exper. Path. **86**, 159 (1920). — Handb. norm. path. Physiol. **17**, 105 (1926). — Siehe auch SCHENK; ZONDEK zit. S. 148, Note 2 u. 3. — NITSCHKE, A.: Z. exper. Med. **82**, 227 (1932).

<sup>7</sup> CONINX-GIRARDET, B.: Acta zool. (Stockh.) **8**, 161 (1927).

<sup>8</sup> MANN, F. C.: Amer. J. Physiol. **41**, 173 (1916).

<sup>9</sup> JOHNSON, G. E., u. V. B. HANAWALT: Amer. Naturalist **64**, 272 (1930).

e) Die Schilddrüsensekretion bei fieberhaften Erkrankungen.

Langanhaltende Infektionskrankheiten können beim Menschen ebenso wie die Injektionen mancher Bakterientoxine bei Tieren atrophische Veränderungen in der Schilddrüse<sup>1</sup> erzeugen, die wahrscheinlich zu einer Hemmung der Hormonabgabe führen.

Daß einige Untersucher durch Injektion von Kot bei Ratten und anderen Tieren Epithelhyperplasie der Schilddrüse erzeugen konnten, wurde an anderer Stelle (S. 62) erwähnt.

Bei fieberhaften Infektionskrankheiten wurde ebenso wie nach experimenteller Temperaturerhöhung durch Injektion von Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin oft eine Verarmung der Bläschen an Kolloid erreicht und eine Hyperplasie des Follikel epithels festgestellt<sup>2</sup>. Nach CRAMER<sup>1</sup> sind diese Veränderungen Zeichen der Hyperaktivität der Schilddrüse. Auch nach MANSFELD<sup>3</sup> soll an der Steigerung der Verbrennungen im Fieber eine Mehrsekretion der Schilddrüse beteiligt sein; die Steigerung fehlt nach ihm bei schilddrüsenlosen Tieren. Aber GRAFE und v. REDWITZ<sup>4</sup> beobachteten bei einem schilddrüsenlosen Hunde im experimentell erzeugten Fieber eine ebenso starke Oxydationserhöhung, wie bei normalen Tieren.

f) Lichtstrahlen und Schilddrüsenfunktion.

Nach ASCHOFF und SOROUR<sup>5</sup> verhindert Aufenthalt im Lichte die Schilddrüsenhyperplasie im Dunkeln gehaltener Ratten. Lichteinwirkung vermindert weiter bei Mäusen die Acetonitrilresistenz<sup>6</sup>.

Ratten, die mit Licht von einer Wellenlänge von  $260 \mu\mu$  bestrahlt wurden, zeigten nach BERGFELD<sup>7</sup> das Ruhestadium der Schilddrüse, während die Bestrahlung mit Licht bis herab zu einer Wellenlänge von  $310 \mu\mu$ , wie bei den im Dunkeln gehaltenen Tieren,

<sup>1</sup> Siehe bei WEGELIN, C.: Handb. path. Anat. Hist. **8**, 73 (1926) S. 89. — RUSH, H. P., u. L. P. JONES: Amer. J. Physiol. **70**, 1 (1924). — CRAMER, W.: Fever, heat regulation usw. London 1928, S. 127.

<sup>2</sup> Siehe bei THOMAS, E., u. E. DELHOUGNE: Virchows Arch. **248**, 201 (1924). — CRAMER, W.: J. of Physiol. **50**, XXXVIII (1916). — Ders. u. R. L. LUDFORD: Ebenda **59**, 396 (1926). — WOMACK, N. A., u. Mitarb.: Endocrinology **12**, 773 (1928). — COLE, W. H., u. N. A. WOMACK: J. amer. med. Ass. **90**, 1274 (1928); **92**, 453 (1929). — Siehe auch MAHORNER, H. R.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1076 (1932); **30**, 770 (1933).

<sup>3</sup> MANSFELD, G., u. Z. ERNST: Pflügers Arch. **161**, 399 (1915).

<sup>4</sup> GRAFE, E., u. E. v. REDWITZ: Z. physiol. Chem. **119**, 125 (1922).

<sup>5</sup> ASCHOFF, L.: Zbl. allg. Path. **33**, 19 (1922). — SOROUR, M. F.: Beitr. path. Anat. **71**, 467 (1923). — BERGFELD, W.: Endokrin. **6**, 269 (1930). — Siehe auch MCCARRISON, R.: Indian J. med. Res. **20**, 633 (1932).

<sup>6</sup> SUNDSTROEM, E. S.: Amer. J. Physiol. **60**, 397, 434 (1922).

<sup>7</sup> BERGFELD, W.: Strahlentherapie **39**, 245 (1931).

parenchymatöse Veränderungen und Abnahme des Kolloidgehaltes verursachte. In der Schilddrüse von Ratten, welche im ultraviolettthaltigen Sonnenlicht gehalten wurden, war der Jodgehalt niedriger als bei Dunkeltieren<sup>1</sup>.

Bei Kaninchen, die im dunkeln Stall gehalten wurden, zeigten die Schilddrüsen ebenfalls starke Parenchymvermehrungen, kleine Follikel und verminderten Kolloidgehalt, während bei Tieren, die im Sonnenlicht bzw. im an ultravioletten Strahlen reichen Himmelslicht sich aufhielten, große Follikel mit flachem Epithel und reichlichem Kolloidgehalt gefunden wurden; der gleiche Unterschied des histologischen Schilddrüsenbildes soll sich auch zeigen bei Rindern, die im dunkeln Stall und solchen, die auf der Weide gehalten werden<sup>2</sup>.

In welchem Ausmaße die Veränderung der Belichtung und der Umwelttemperatur im Verlaufe eines Jahres an den jahreszeitlichen Schwankungen der Schilddrüsenstruktur und des Schilddrüsengewichtes<sup>3</sup> beteiligt ist, ist nicht bekannt.

#### g) Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Schilddrüsenfunktion.

Das Schilddrüsenewebe<sup>4</sup> ist gegen Röntgen- und Radiumstrahlen verhältnismäßig wenig empfindlich. Bei schwacher Einwirkung wurde mehrfach eine Abnahme des Kolloids festgestellt. Klinische Beobachtungen sprechen dafür, daß mit dieser Abnahme eine Mehrsekretion in das Blut einhergeht. Nach starken Bestrahlungen wird die Schilddrüse atrophisch. Klinisch wurde als Folge ein Myxödem beobachtet.

Die wiederholte Besendung der Schilddrüsengegend mit *kurzen elektrischen Wellen* scheint eine Kolloidverarmung der Thyreoidea zu verursachen<sup>5</sup>.

#### h) Sonstige Einflüsse auf die Schilddrüsenstruktur.

*Gallenstauung* durch Unterbindung des Gallenganges bewirkt eine Vermehrung des Schilddrüsenkolloides<sup>6</sup>. Auch die *Pankreasgangunterbindung*<sup>7</sup> und die *Urämie*<sup>8</sup> führen zu einer Kolloidstauung. Ob diese Beein-

<sup>1</sup> FELLEBERG, TH. V.: Biochem. Z. **235**, 205 (1931).

<sup>2</sup> ROSENKRANZ, G.: Klin. Wschr. **1931**, 1022.

<sup>3</sup> Siehe z. B. SPÖTTEL, W.: Z. Anat. **89**, 606 (1929). — LOWE, E.: Quart. J. microsc. Sci. **73**, 437, 577 (1930). — Siehe auch RIML, O., u. H. G. WOLFF: Arch. f. exper. Path. **157**, 193 (1930).

<sup>4</sup> Siehe bei WEGELIN, C.: Handb. spez. path. Anat. Hist. **8**, 73 (1926).

<sup>5</sup> JORNS, G.: Z. exper. Med. **80**, 458 (1932).

<sup>6</sup> HÜRTHLE, K.: Pflügers Arch. **56**, 1 (1894). — ALTENBURGER, H.: Ebenda **212**, 369 (1926). — GALEOTTI nach WEGELIN.

<sup>7</sup> SWEET, J. E., u. J. W. ELLIS: J. of exper. Med. **22**, 732 (1915). —

<sup>8</sup> MARTINI nach WEGELIN.

flussung der Schilddrüsenstruktur Ausdruck einer Veränderung der hormonalen Leistung ist, ist nicht aufgeklärt.

Langdauernde, starke *Laufarbeit* hinterläßt bei Hunden keine Veränderung der Epithelhöhe, des Kolloidgehaltes und der Kolloidbeschaffenheit der Schilddrüse<sup>1</sup>.

## XV. Einfluß von Heilmitteln und Giften auf die Struktur und Funktion der Schilddrüse.

1. **Jod und Jodverbindungen.** An der *normalen nicht hyperplastischen Schilddrüse* einiger Säugetiere scheint die Zufuhr von Jodsalzen eine Veränderung des Parenchymwachstums veranlassen zu können. In zahlreichen Arbeiten<sup>2</sup> wird über eine anregende Wirkung auf die Teilung der Acinuszellen bei Meerschweinchen und Ratten berichtet. Während Jodkaliumzufuhr auf die Größe der Schilddrüsenfollikel ohne Wirkung war, fand man dagegen zum Teil sehr erhebliche Zunahmen der Zellmitosen<sup>3</sup>. Bei dauernder Zufuhr nahm die Mitosenvermehrung später wieder ab, blieb aber auf übernormalen Werten. Das Kolloid wird bei langanhaltender Zufuhr meist vermehrt gespeichert. Bei Ratten wurde das *Gewicht* der Schilddrüse durch Jodsalzverfütterung nicht regelmäßig vermehrt<sup>4</sup>.

Diese Förderung der Epithelausbildung ist nicht mit einer Steigerung der innersekretorischen Leistung verbunden, denn nach Jodsalzdarreichung tritt beim Warmblüter keine Stoffwechselsteigerung auf (S. 188).

Bei *Amphibienlarven*<sup>5</sup> vermindert Joddarreichung die Kolloidspeicherung in der Schilddrüse. Bei Axolotln wird die Zahl der Follikel sehr stark verkleinert, die einzelnen Bläschen werden größer. Die einzelnen Epithelzellen zeigen als Ausdruck einer gesteigerten Sekret-

<sup>1</sup> HARTOCH, W.: Klin. Wschr. 1931, 1403.

<sup>2</sup> Siehe z. B. HELLWIG, A.: Verh. dtsch. Ges. Chir. 47, 211 (1923). — LOEB, L.: Endocrinology 13, 49 (1929). — IRSIGLER, F. H.: Beitr. path. Anat. 85, 221 (1930).

<sup>3</sup> RABINOVITCH, J.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 812 (1928). — Ders.: Amer. J. Pathol. 5, 91, 485 (1929). — McCORDOCK, H. A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, 109 (1928/29). — GRAY, S. H., u. Mitarb.: Ebenda 24, 503 (1927); 26, 468 (1929). — McCORDOCK, H. A.: Amer. J. Pathol. 5, 171 (1929). — RABINOVITCH, J., u. Mitarb.: Ebenda 6, 75 (1930). — SILBERBERG, M.: Krankh.forsch. 8, 171 (1930). — IRSIGLER. — RABINOVITCH, J.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 394 (1931). — ORYWALL, W.: Virchows Arch. 287, 348 (1932). — Siehe dagegen CHOUKE, K. S.: Endocrinology 14, 169 (1930).

<sup>4</sup> CAMERON, A. T., u. J. CARMICHAEL: J. of biol. Chem. 45, 69 (1920/21). — DEGENER, L. M.: Amer. J. Physiol. 60, 107 (1922) u. a.

<sup>5</sup> SWINGLE, W. W.: J. gen. Physiol. 1, 593 (1919). — UHLENHUTH, E.: Arch. Entw.mechan. 115, 184 (1929). — Siehe dagegen CLEMENTS, D. I.: J. roy. microsc. Soc. III. s. 52, 138 (1932).

produktion mehr Granula und mehr Kolloidtropfen, die in das Lumen der Follikel entleert werden. Bei langanhaltender Jodeinwirkung treten später Zelldegenerationen auf und die Speicherung wird gehemmt. Die Zahl der Follikel bleibt dauernd klein. Nach Applikation von Jod in die Peritonealhöhle von Salamanderlarven nimmt die Schilddrüse stark an Größe ab; die Follikel werden klein und das Kolloid verschwindet<sup>1</sup>.

*Wirkung der Jodzufuhr auf Schilddrüsen mit Epithelhyperplasien.* Wenn jungen oder erwachsenen Hunden mit hyperplastischem Schilddrüsengewebe Jodsatz oder Jodlösung dargereicht wird, geht die Epithelhyperplasie rasch zurück, die Epithelzellen platten ab, die Papillen schwinden, und in den Follikeln wird viel mehr Kolloid angesammelt. Das Kolloid wird besser färbbar<sup>2</sup>.

Nach GAYLORD und MARSH<sup>3</sup> sowie MARINE und LENHART<sup>4</sup> wird der *Forellenkropf* (siehe S. 60) durch Zusatz von wenig Jodsatz zum Wasser im frühen Stadium beseitigt, in späteren Stadien derart verändert, daß der hyperplastische Kropf in einen Kolloidkropf übergeführt wird. Weiter konnte SASAKI<sup>5</sup> zeigen, daß der durch Verfütterung oder Einspritzung von Rattenkot erzeugbare Kropf ausbleibt, wenn dem Kote Jodkalium (oder Jodothylin) beigemischt wurde. Die Hyperplasie der Schilddrüse, welche bei einseitiger Ernährung<sup>6</sup> oder bei Verfütterung einer an *Calciumverbindungen reichen Nahrung*<sup>7</sup> auftritt, bleibt aus, wenn die Nahrung genügend Jod enthält, oder wenn Jod oder Jodverbindungen zugesetzt werden. Nach REMINGTON genügt schon die tägliche Zufuhr von 1—2  $\gamma$  Jod für eine Ratte, um die Vergrößerung

<sup>1</sup> UHLENHUTH, E., u. Mitarb.: Arch. Entw.mechan. **119**, 516 (1929).

<sup>2</sup> DES LIGNERIS, M.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Jods auf die Hundeschilddrüse. Diss. Bern 1907 (weitere Lit.). — MARINE, D., u. W. W. WILLIAMS: Arch. int. Med. **1**, 349 (1908). — Ders. u. C. H. LENHART: Ebenda **4**, 253 (1909). — MARINE, D.: J. of biol. Chem. **22**, 547 (1915). — Ders. u. J. M. ROGOFF: J. of Pharmacol. **9**, 1 (1916). — SCHMITZ-MOORMANN, P., u. F. MEÉS: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**, 131 (1928). — COLE, W. H., u. N. A. WOMACK: J. amer. med. Assoc. **92**, 453 (1929).

<sup>3</sup> GAYLORD, H. R., u. M. C. MARSH: Nach A. BIEDL: Innere Sekretion, 3. Aufl. Berlin/Wien 1916.

<sup>4</sup> MARINE, D., u. CH. LENHART: Bull. Hopkins Hosp. **21**, 95 (1910). — Dies.: J. of exper. Med. **12**, 311 (1910); **13**, 455 (1911). — Siehe auch MARINE, D.: Ebenda **19**, 70, 376 (1914).

<sup>5</sup> SASAKI, J.: Dtsch. Z. Chir. **119**, 227 (1912).

<sup>6</sup> MCCLENDON, I. F., u. A. WILLIAMS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 286 (1923). — DRENNAN, A. M., u. Mitarb.: Brit. J. exper. Path. **12**, 430 (1931). — SANDBERG, M., u. O. M. HOLLY: J. of biol. Chem. **99**, 547 (1933).

<sup>7</sup> KRAUS u. MONROE; LEVINE; HELLWIG; KIKUSAWA; THOMPSON zit. S. 177, Note 1. — REMINGTON, R. E.: J. of biol. Chem. **97**, CI (1932). — Siehe dagegen MCCARRISON, R.: Indian J. med. Res. **18**, 577 (1930/31).

der Schilddrüse infolge jodarmer und calciumreicher Ernährung zu verhindern. Die durch *Verfütterung von Kohl*<sup>1</sup> bei Kaninchen und Ratten erzeugte Schilddrüsenhyperplasie wird durch Zulagen von Jod oder Jodsalzen zur Nahrung beseitigt. Das Follikel­epithel wird flach; die Follikel speichern wieder Kolloid. Ein bestehender Kropf kommt zur Involution. Prophylaktische Jodzufuhr während der Kohlfütterung verhindert die Hyperplasie und die Vergrößerung der Schilddrüse.

Die hemmende Wirkung der Jodzufuhr scheint oft auch bei der Hyperplasie eines nach *Teilentfernung* zurückgelassenen kompensatorisch hypertrophierenden Schilddrüsenrestes einzutreten. Von der Mehrzahl der Untersucher<sup>2</sup> wird angegeben, daß die Hyperplasie und Mitosenzunahme vermindert oder verhindert wird, und daß dafür eine Vermehrung der Kolloidspeicherung eintritt (Abb. 35). Gleiches gilt für die Epithelhyperplasie, die die Schilddrüsen neugeborener Hunde zeigen können, wenn der Mutter die Schilddrüse zum Teil entfernt worden war<sup>3</sup>, und für die Hyperplasie, die bei neugeborenen Tieren nordamerikanischer Staaten oft beobachtet wird<sup>4</sup>.

In der *Kälte* (+3 bis +4° C) wird die Schilddrüse der Ratte sehr kolloidarm oder kolloidfrei, das Epithel wird kubisch oder zylindrisch. Erhalten die Tiere am Ende der Kälteperiode LUGOLSche Lösung, so wird das Epithel wieder niedrig, und es wird wieder viel Kolloid gespeichert<sup>5</sup>.

Wiederholt wurde des weiteren in den letzten Jahren nachgewiesen, daß die *Jodsalzzufuhr* bei *Basedowstrumen* eine Verringerung der Epithelhyperplasie und Vermehrung der Kolloidspeicherung herbeiführt<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> WEBSTER, B., u. A. M. CHESNEY: Bull. Hopkins Hosp. **43**, 291 (1928). — Mc CARRISON, R.: Indian J. med. Res. **18**, 1311 (1931). — BAUMANN, E. J., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **94**, 383 (1931). — WEBSTER, B.: Amer. J. Anat. **52**, 147 (1933).

<sup>2</sup> DES LIGNERIS. — MARINE, D., u. C. H. LENHART: Arch. int. Med. **4**, 235 (1909). — MANLEY, O. T., u. D. MARINE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **12**, 202 (1915). — LOEB, L.: J. of exper. Med. **41**, 481 (1919/20). — Ders.: Amer. J. Path. **5**, 79 (1929). — HELLWIG, A.: Verh. dtsh. Ges. Chir. **47**, 211 (1923). — NICHOLSON, F. M.: J. of exper. Med. **39**, 63 (1924). — BREITNER, B.: Erg. Chir. **21**, 68 (1928). — Siehe dagegen LOEB, L., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 503, (1927).

<sup>3</sup> HALSTED, W. S.: Johns Hopk. Hosp. Rep. **1896**, I, 399. — MARINE u. LENHART.

<sup>4</sup> SMITH, G. E.: J. of biol. Chem. **29**, 215 (1917). — EVVARD, J. M.: Endocrinology **12**, 539 (1928) (Lit.).

<sup>5</sup> MERKE, F.: Beitr. klin. Chir. **140**, 375 (1927).

<sup>6</sup> MERKE, F.: Beitr. klin. Chir. **140**, 375 (1927). — SCHÜRER-WALDHEIM, F.: Wien. klin. Wschr. **1927**, 24. — HOLST, J., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1928**, 2287. — ZONDEK, H.: Klin. Wschr. **1930**, 637 (Lit.). — LUNDE, G., u. K. WÜLFERT: Endokrin. **7**, 327 (1930). — MAYER, E., u. A. FÜRSTENHEIM: Virchows Arch. **278**, 391 (1930). — RIENHOFF, W. F.: Medicine **10**,

Bei der genaueren cytologischen Untersuchung solcher Basedow-Schilddrüsen, deren Follikel unter dem Einfluß der Jodbehandlung wieder Kolloid gespeichert hatten, und deren Follikel-Epithelzellen flach geworden waren, hat OKKELS festgestellt, daß der Golgiapparat der Schilddrüsenzelle des Basedow-Kranken durch die Jodbehandlung nicht

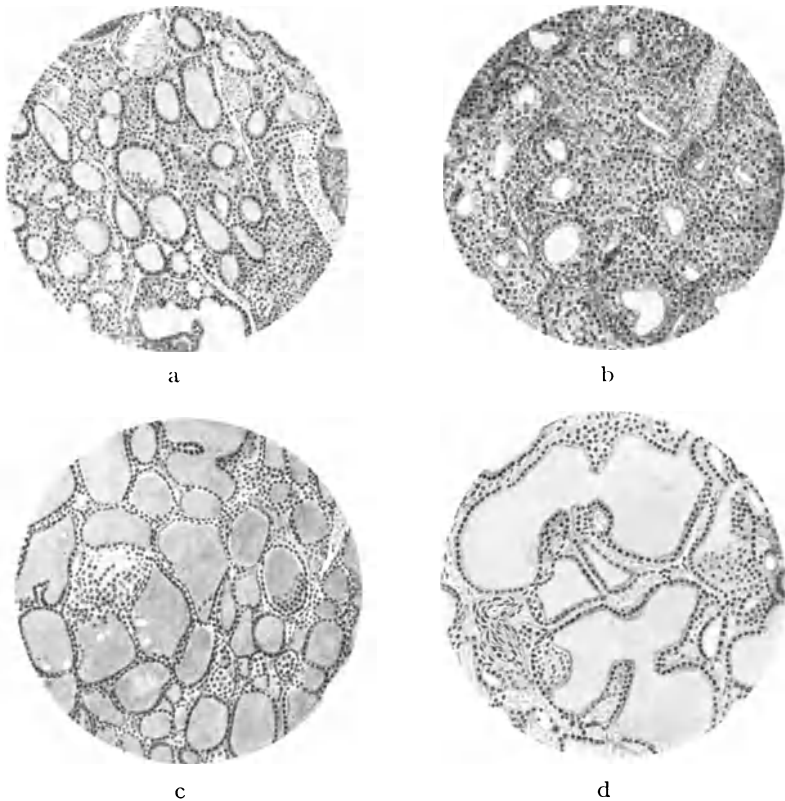


Abb. 35 a—d. Hundeschilddrüse. Wirkung der Jodzufuhr auf die kompensatorische Hyperplasie nach Teilresektion. a Histologische Struktur der extirpierten Schilddrüsenhälfte. b Kompensatorische Hypertrophie 6 Wochen nach der Teilentfernung. c Die gleiche Schilddrüse wie b, aber 6 Wochen später; während dieser Zeit Fütterung von *Kaliumjodid*. d Unbeeinflusste Schilddrüse eines zweiten Tieres vom gleichen Wurf, gleichzeitig mit b entnommen. (Des Ligneris.)

beeinflusst wird. Wie in der Zelle der hyperplastischen Basedow-Schilddrüse, so ist auch in der abgeflachten Follikelzelle der durch die Jodbehandlung entstandenen Kolloiddrüse der Golgiapparat stark vergrößert. Nach OKKELS und KROGH spricht dieser cytologische Befund dafür, daß die Follikel-epithelzelle der Basedow-Schilddrüse trotz der

histologischen Veränderung durch die Jodbehandlung „aktiv“ sein kann. (Über den Einfluß des Jodes auf die Schilddrüsenhyperplasie, welche durch Zufuhr von Extrakten des Hypophysen-Vorderlappens erzeugt werden kann, siehe S. 207.)

Die histologischen Veränderungen in der Schilddrüse nach der Zufuhr von Jodverbindungen weisen darauf hin, daß der Einfluß des Jodes auf die Schilddrüsensekretion in prinzipieller Abhängigkeit vom funktionellen Zustand der Schilddrüse steht. Die „ruhende“ normale Schilddrüse zeigt auf Jodsalzzufuhr keine Änderungen oder eine nur unbedeutende Epithelhyperplasie mit Verminderung der Kolloidspeicherung. Letztere wird bei Kolloidstrumen sehr deutlich. Ist der morphologische Zustand durch Epithelhyperplasie und mangelnde Kolloidspeicherung gekennzeichnet, so wird, wie erwähnt, die Epithelhyperplasie zurückgedrängt und die Speicherung gefördert.

*Indirekte Nachweise der Jodwirkung auf die Schilddrüse.* Die „ruhende“ Schilddrüse der *Batrachierlarven* wird durch Jodverbindungen nur unsicher, bestenfalls nur wenig zur Mehrabgabe von Hormon in den Körper angeregt. Denn die Zufuhr von organischen und anorganischen Jodverbindungen erwies sich öfters als unfähig, den Eintritt der *Metamorphose* zu beschleunigen, oder die zu erzielende Beschleunigung war in allen Fällen viel geringer als wie sie nach Schilddrüsenhormon mit gleichem Jodgehalt auftritt. Negative Ergebnisse<sup>1</sup> werden berichtet von der oralen Zufuhr von elementarem Jod, Jodsalzen, Jodfettsäuren und anderen jodierten aromatischen Verbindungen, Jodstärke, Jodtropon. Positive Ergebnisse hatten andere mit elementarem Jod und Jodjodkalium<sup>2</sup>, Jodkalium<sup>3</sup>, Jodeiweißverbindungen<sup>4</sup>, jodiertem Mehl<sup>5</sup> und Blut<sup>6</sup>, Jodoform<sup>7</sup>, Dijod-

<sup>1</sup> MORSE, M.: J. of biol. Chem. **19**, 421 (1914). — LENHART, C. H.: J. of exper. Med. **22**, 739 (1915). — ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. **162**, 99 (1915). — ABELIN, I.: Biochem. Z. **116**, 138 (1921). — SCHWAIBOLD, J.: Pflügers Arch. **220**, 1 (1928). — UHLENHUTH, E., u. CH. WINTER: Arch. Entw.mechan. **119**, 516 (1929).

<sup>2</sup> ROMEIS, B.: Arch. Entw.mechan. **40**, 571 (1914); **41**, 57 (1915). — HIRSCHLER, J.: Ebenda **51**, 499 (1922). — HUXLEY, J. S.: Proc. roy. Soc. Biol. **98**, 113 (1925). — SWINGLE, W. W.: J. of exper. Zool. **37**, 219 (1923). — Ders.: J. gen. Physiol. **1**, 593 (1919).

<sup>3</sup> GADDUM, J.: J. of Physiol. **64**, 246 (1927). — ABDERHALDEN, E., u. J. HARTMANN: Pflügers Arch. **218**, 261 (1927).

<sup>4</sup> MORSE. — ROGOFF, J. M., u. D. MARINE: J. of Pharmacol. **9**, 57 (1916). — KAHN, R. H.: Pflügers Arch. **215**, 404 (1924). — SWINGLE, W. W.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 205 (1925). — Endocrinology **8**, 832 (1924). — BRANDT, W., u. Mitarb.: Biochem. Z. **243**, 369 (1931).

<sup>5</sup> KAHN.

<sup>6</sup> STEWART, J. M., u. D. MARINE: J. of Pharmacol. **10**, 321 (1917). — MORSE.

<sup>7</sup> HIRSCHLER.



tyrosin und Dijodtyramin<sup>1</sup>, Dijodtyrosyl-Dijodtyrosin<sup>2</sup>, Di- und Trijodphenol<sup>3</sup>.

Bei Axolotln<sup>4</sup> und bei Salamanderlarven<sup>5</sup> löst anorganisches Jod nur dann eine Metamorphose aus, wenn Jodkristalle intraperitoneal eingelegt werden; oder wenn Jodlösungen wiederholt injiziert werden<sup>6</sup>. Schwach wirksam ist auch die intraperitoneale Einverleibung von Dijodtyrosin. Unter zahlreichen Jodeiweißverbindungen entfalteten Jodcasein, Jodserumglobulin und -albumin eine schwache Wirkung. Die Metamorphose durch Jodimplantation und durch organische Jodverbindungen tritt auch am thyreoidektomierten und hypophysektomierten Axolotl auf<sup>7</sup>.

Nach SWINGLE übt Dijodtyrosin (siehe S. 42) seine metamorphosefördernde Wirkung auch an Kaulquappen aus, deren Schilddrüsen entfernt worden waren; seine Wirkung verläuft also nicht oder nicht nur über eine Steigerung der Schilddrüsenfunktion, während elementares Jod an thyreoidektomierten Kaulquappen sehr viel schwächer wirkt.

Bei *Vögeln* kommt es nach Verabreichung von elementarem Jod oder von Dijodtyrosin zu einer Depigmentierung der Federn, wie nach Zufuhr von Schilddrüsenstoffen<sup>8</sup>. Es ist fraglich, ob diese Veränderung im Pigmentstoffwechsel durch eine Förderung der Schilddrüsensekretion verursacht wird. Die Pigmentablagerung, welche im Federkeim nach der Injektion von Thyroxin oder von Thyreoglobulin auftritt<sup>9</sup>, läßt sich durch Jod in Form von Kaliumjodid oder von Methylen-, Propyl- bzw. Phenyljodid nicht hervorrufen.

*Säugetiere.* Bei Mäusen und Ratten bewirken Jodverbindungen bei

<sup>1</sup> ABELIN, J.: Biochem. Z. **116**, 146 (1921). — Ders. u. N. SCHEINFINKEL: Pflügers Arch. **198**, 151 (1923). — SWINGLE. — HELFF, O. M.: J. of exper. Zool. **45**, 69 (1926). — JENSEN, C. O.: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 315 (1920).

<sup>2</sup> ABDERHALDEN u. HARTMANN.

<sup>3</sup> ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. **63**, 557 (1928).

<sup>4</sup> JENSEN, C. O.: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 315 (1920); **85**, 391 (1921). — ABELIN. — Ders. u. SCHEINFINKEL. — UHLENHUTH, E.: Endocrinology **6**, 102 (1922). — Ders.: Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole **42** 143 (1922). — Ders., u. S. SCHWARTZBACH: Brit. J. exper. Biol. **5**, 1 (1927). — HUXLEY, J. S.: Proc. roy. Soc. B. **98**, 113 (1925). — BLACHER, L. J., u. L. I. BELKIN: Trans. Labor. exper. Biol. zoopark. Moscow. **3**, 83 (1927). — ZAWADOWSKY, B., u. Mitarb.: Pflügers Arch. **217**, 198 (1927). — Dies.: Z. exper. Med. **61**, 526 (1928). — INGRAM, W. R.: Anat. Rec. **41**, 43 (1928/29).

<sup>5</sup> UHLENHUTH u. WINTER.

<sup>6</sup> BALTHASART, M.: Ann. Soc. roy. Zool. Belg. **62**, 79 (1932).

<sup>7</sup> INGRAM. — SWINGLE, W. W.: Science (N. Y.) **56**, N. S. 720 (1922).

<sup>8</sup> ZAWADOWSKY, B. M., u. A. A. TITAJEW: Arch. Entw.mechan. **113**, 582 (1928). — SAINTON, P., u. H. SIMONNET: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 773 (1933).

<sup>9</sup> JUHN, M., u. B. O. BARNES: Amer. J. Physiol. **98**, 463 (1931).

länger dauernder Zufuhr über eine Förderung der Schilddrüsensekretion eine Änderung der Resistenz gegen Acetonitril<sup>1</sup>, bei Mäusen eine Steigerung, bei Ratten eine Senkung, wie sie auch nach Zufuhr von Schilddrüsenhormon eintritt (siehe S. 158). Diese Wirkung der Jodverbindungen geht sicher über die Schilddrüse, denn sie fehlt bei schilddrüsenlosen Tieren. Nach MIURA<sup>2</sup> ist dagegen Dijodtyrosin ohne Wirkung auf die Acetonitrilresistenz.

Doch ist diese schilddrüsen-sekretionsfördernde Wirkung zweifellos gering. Andernfalls müßten Jodsalze eine Stoffwechselsteigerung auslösen. HILDEBRANDT<sup>3</sup> zeigte aber, daß Jodkalimengen von 0,5—50 mg den Stoffwechsel der Ratten nicht sicher erhöhen; kleine Jodsalzmengen sollen nach ihm vielmehr oxydationshemmend wirken (auch nach Entfernung der Schilddrüse). Die tägliche Zufuhr von 0,06 ccm LUGOLScher Lösung hatte bei Kaninchen keinen sicheren und einheitlichen Einfluß auf den Stoffwechsel<sup>4</sup>; z. T. wurde eine geringe vorübergehende Stoffwechselsenkung festgestellt<sup>5</sup>. Auch beim Hunde hat die Zufuhr kleiner Joddosen keine sichere Wirkung auf den Energie- und Eiweißumsatz<sup>6</sup>. Bei Kaninchen und Hunden<sup>7</sup> steigern große Mengen zwar den Grund- und Eiweißumsatz, aber auch nach der Schilddrüsenentfernung.

In Versuchen an Ratten, die *durch Schilddrüsenzufuhr vergiftet* waren, hat HILDEBRANDT nach Zufuhr von Jodsalzen eine stärkere Stoffwechselsenkung beobachtet als bei normalen Tieren<sup>3</sup>. An Kaninchen und Hunden mit hyperthyreotischer Stoffwechselsteigerung durch Schilddrüse oder Thyroxin konnte aber eine Wirkung mit LUGOLScher Lösung<sup>8</sup> nicht gefunden werden. Während einer Periode, innerhalb welcher täglich Jodlösung eingespritzt wurde, war die Stoffwechselwirkung einer Injektion von 10 mg Thyroxin bei einem Hunde ebenso groß wie vor oder nach der Periode der Jodzufuhr<sup>9</sup>. Nach ABELIN<sup>10</sup> soll

<sup>1</sup> HUNT, REID: J. amer. med. Assoc. **49**, 1323 (1907). — Ders. u. A. SEIDELL: J. of Pharmacol. **2**, 15 (1910). — Siehe auch GOLDNER, M.: Z. klin. Med. **108**, 110 (1928).

<sup>2</sup> MIURA nach SWINGLE, W. W.: J. of exper. Zool. **37**, 219 (1923).

<sup>3</sup> HILDEBRANDT, FR.: Arch. f. exper. Path. **96**, 292 (1923) (Lit.) — Siehe auch SIEBERT, W. J.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1146 (1931/32).

<sup>4</sup> MARINE, D., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 657 (1927). — REZNICHEK, C. G.: Amer. J. Physiol. **93**, 683 (1930).

<sup>5</sup> WEBSTER, B., u. A. M. CHESNEY: Bull. Hopkins Hosp. **43**, 291 (1928).

<sup>6</sup> SALVADORI, C.: Biochem. Z. **245**, 314 (1932).

<sup>7</sup> HESSE, E.: Arch. f. exper. Path. **102**, 63 (1921). (Lit.) — WADI, H.: Arch. f. exper. Path. **129**, 1 (1928) (Lit.).

<sup>8</sup> KUNDE, M. M.: Amer. J. Physiol. **82**, 195 (1927). — STURGIS C. C., u. Mitarb.: J. clin. Invest. **12**, 289 (1926). — REZNICHEK.

<sup>9</sup> WILHELMY, CH. M., u. W. M. BOOTHBY: Amer. J. Physiol. **92**, 568 (1930).

<sup>10</sup> ABELIN, I.: Biochem. Z. **233**, 483 (1931). — Ders. Naturwiss. **19**, 752 (1931). — Ders. u. C. I. PARHON: Klin. Wschr. **1932**, 1455. — Ders. u. A. SCHÖNENBERGER: Z. exper. Med. **88**, 528 (1933).

besonders das Dijodtyrosin Grundumsatzerhöhungen durch Schilddrüsenzufuhr bei Ratten vermindern oder aufheben. Aber KOMMERELL<sup>1</sup> konnte bei einem normalen und bei einem schilddrüsenlosen Hunde, deren Sauerstoffverbrauch durch Thyroxinzufuhr gesteigert worden war, keinen stoffwechselsenkenden Einfluß des Dijodtyrosins erkennen. Bei Hühnern wird nach SAINTON und SIMONNET<sup>2</sup> die Giftwirkung des Thyroxins durch Dijodtyrosin nicht beeinflusst. Bei täglicher Verfütterung von 1 mg Thyroxin und 0,1—0,2 g Dijodtyrosin treten innerhalb der gleichen Zeit gleichschwere Vergiftungserscheinungen auf, wie wenn Thyroxin allein gegeben wird.

*Jodwirkung beim Kaninchen mit hyperplastischem Kropf nach Kohlfütterung.* Während die Jodzufuhr, sofern keine toxischen Dosen gegeben werden, den Stoffwechsel normaler oder schilddrüsenloser Warmblüter nicht nennenswert verändert, haben WEBSTER und CHESNEY<sup>3</sup> auffallende Steigerungen der Wärmeproduktion festgestellt, wenn sie Kaninchen mit Jod behandelten, die einige Zeit lang mit kropferzeugendem Kohl gefüttert worden waren. Bei fortgesetzter täglicher Applikation von 0,06 ccm LUGOLScher Lösung stieg die Wärmeproduktion dieser Tiere innerhalb einiger Tage auf den doppelten bis dreifachen Wert an; das Körpergewicht nahm ab. Wenn die Jodzufuhr abgesetzt wurde, blieb die Kalorienproduktion noch einige Zeit hoch und sank allmählich wieder ab. Bei Tieren mit großen Kröpfen war die Stoffwechselsteigerung besonders stark; unter rapidem Gewichtsverlust trat der Tod in wenigen Tagen ein. Auch einmalige oder zwei- bis dreimal wiederholte Injektion von Kaliumjodid hatte starke zum Teil tödliche Stoffwechselveränderungen zur Folge (Tabelle 24).

Tabelle 24 (nach WEBSTER und CHESNEY).  
Kaninchen mit Kohl gefüttert.

Ver- suchs- Tag	Körper- gewicht kg	Wärmeproduktion		Ver- suchs- Tag	Körper- gewicht kg	Wärmeproduktion	
		total in 2 Stdn. Cal.	pro kg u. Stde. Cal.			total in 2 Stdn. Cal.	pro kg u. Stde. Cal.
1.	2,63	10,19	1,94	17.	2,45	14,49	2,96
5.	2,64	10,53	1,99	18.	2,41	15,67	3,25
10.	2,66	10,16	1,91	21.	2,22	17,95	4,04
14.	2,63	10,04	1,91	24.	2,13	17,52	4,12
14.	25 mg Kaliumjodid intraperitoneal			28.	2,01	15,82	3,91
15.	2,65	11,45 <sup>1</sup>	2,16	30.	1,92	14,63	3,83
15.	25 mg Kaliumjodid intraperitoneal			35.	1,69	14,05	4,15
16.	2,53	11,98	2,36	37.	1,63	12,61	3,87
16.	25 mg Kaliumjodid intraperitoneal			41.	tot. (Schilddrüsen-gewicht 4,48 g)		

<sup>1</sup> KOMMERELL, B.: Arch. f. exper. Path. **165**, 169 (1932).

<sup>2</sup> SAINTON u. SIMONNET zit. S. 187 Note 8.

<sup>3</sup> WEBSTER u. CHESNEY. — WEBSTER, B.: Endocrinology **16**, 617 (1932).

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die unter dem Einfluß der Kohlfütterung (bei entsprechendem Jodmangel siehe S. 184) hyperplastisch gewordene Schilddrüse des Kaninchens die Fähigkeit hat, eine größere Menge Schilddrüsenhormon zu produzieren und in den Organismus auszuschütten, als es dessen Bedürfnissen entspricht; und daß diese gesteigerte Hormonsynthese innerhalb von 1—2 Tagen in Gang kommt, wenn Jod zugeführt wird (vgl. S. 31). Wird der vergrößerten Schilddrüse eines solchen Kaninchens durch eine Jodgabe so viel Jod zur Verfügung gestellt, daß das ganze, stark vermehrte hyperplastische Schilddrüsenparenchym sich an der Hormonsynthese beteiligen kann, so kann durch die Jodgabe eine tödliche Vergiftung mit Schilddrüsenhormon verursacht werden.

Bei schilddrüsengesunden *Menschen*<sup>1</sup> vermißte MAGNUS-LEVY jeden Einfluß von Jodkalium oder elementarem Jod auf den Grundumsatz. Bei Myxödematösen hat Jodtinktur oder Jodkalium keine Stoffwechselwirkung<sup>2</sup> (siehe Abb. 8 S. 74).

Bei den an Basedowscher Krankheit Leidenden hat die Zufuhr geeigneter Mengen von Jod oder Jodsalzen oder organischen Jodverbindungen in der Regel ein starkes Absinken des Grundumsatzes zur Folge<sup>3</sup>. Von LOEWY und ZONDEK wurde z. B. innerhalb weniger Tage nach Zufuhr von Jodkalium (z. B. täglich 15 mg ansteigend bis 150 mg) eine Milderung der Krankheitserscheinungen und ein Absinken des Sauerstoffverbrauches von 6,75 auf 4,78 ccm Sauerstoff pro Kilogramm und Minute, von 6,17 auf 4,69 ccm, von 5,35 auf 4,39 ccm festgestellt<sup>4</sup>.

Durch Jodsalzzufuhr wird die Menge des organisch gebundenen alkoholunlöslichen Jodes im Blute der Basedowkranken wesentlich gesenkt<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. **33**, 268 (1897). — Weitere Lit. bei HESSE.

<sup>2</sup> KOCHER, A.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **29**, 309 (1916/17).

<sup>3</sup> NEISSER, E.: Berl. klin. Wschr. **1920**, 461. — LOEWY, A. V., u. H. ZONDEK: Dtsch. med. Wschr. **1921**, 1387. — SPRINGBORN, A., u. A. GOTTSCHALK: Dtsch. Arch. klin. Med. **161**, 338 (1928). — PLUMMER, H. S., u. W. M. BOOTHBY u. a.: Nach KENDALL, E. C.: Thyroxine. New York 1929. — RABINOVITCH, J. M.: Canad. med. Assoc. J. **21**, 156 (1929). — ZONDEK, H.: Klin. Wschr. **1930**, 637. — THOMPSON, W. O., u. Mitarb.: Arch. int. Med. **45**, 261, 420, 430, 481 (1930); **48**, 351 (1931); **49**, 199 (1932). — LERMAN, J., u. J. H. MEANS: Amer. J. med. Sci. **181**, 745 (1931) (Aethyljodid) (Lit.). — GUTMAN, A. B.: J. of biol. Chem. **97**, 303 (1932). — *Dijodtyrosin*: KOMMERELL, B.: Münch. med. Wschr. **1931**, 1386. — SCHÜRMEYER, A., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1932**, 673. — ZIMMERMANN, O.: Med. Klinik **1933**, 82. — THAU, E.: Z. klin. Med. **123**, 448 (1933). — Siehe auch PARADE, G. W.: Klin. Wschr. **1933**, 1329 u. a.

<sup>4</sup> LOEWY u. ZONDEK.

<sup>5</sup> HOLST, J., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1928**, 2287. — LUNDE, G., u. Mitarb.: Biochem. Z. **206**, 261 (1929). — Siehe auch VEIL, W. H., u. A. STURM: Dtsch. Arch. klin. Med. **147**, 166 (1925).

Diese Beobachtungen an Menschen, die an Basedowscher Krankheit leiden, sprechen ebenfalls dafür, daß die erwähnten morphologischen Befunde, die bei der Einwirkung von Jodverbindungen auf die hyperplastische Schilddrüse erhoben wurden, als Ausdruck der Hemmung der Hormonabgabe aus der Schilddrüse ins Blut zu deuten sind.

Auf den klinischen Wert der Jodtherapie bei Morbus Basedow, die schon seit vielen Jahrzehnten immer wieder erprobt worden ist, soll hier nicht eingegangen werden.

**2. Bromverbindungen.** *Bromsalze* sind ohne Wirkung auf den Jodgehalt der Schilddrüse<sup>1</sup>. Durch Zufuhr von *Natriumbromid*<sup>2</sup> bei Meer-schweinchen wird die Teilung der Acinuszellen der Schilddrüse ähnlich (aber schwächer) angeregt wie durch Jodsalz.

Bei durch Schilddrüsenfütterung hyperthyreotisch gemachten Ratten haben große Dosen von *Di-Brom-Tyrosin* keinen sicheren Einfluß auf den erhöhten Stoffwechsel<sup>3</sup>.

**3. Metalle und Metallverbindungen.** Nach subcutaner Zufuhr von *Kalium-* oder von *Calcium-*Salz zeigt die Schilddrüse keine morphologischen Veränderungen<sup>4</sup>. Bei langdauernder Verfütterung großer Mengen von Calciumchlorid und Calciumhydroxyd an Kaninchen werden die Follikel der Schilddrüse klein und kolloidarm; das Epithel wird kubisch<sup>5</sup>. (Siehe auch S. 183 über den Einfluß der Ca-Salze auf die Kropfbildung.)

Ob der Salmonidenkropf durch *Magnesium-*Salze geheilt oder verhindert werden kann, ist unsicher<sup>6</sup>. Nach Mc CARRISON<sup>7</sup> hemmt die Zulage von *Manganchlorid* zur Nahrung die Ausbildung des Kropfes, welcher durch Kohlfütterung beim Kaninchen erzeugt werden kann.

In der Schilddrüsenzelle der Ratte treten nach der Injektion von *Thalliumacetat* cytologische Veränderungen am Golgiapparat und an den Mitochondrien auf, welche für eine Herabsetzung der Sekretionsleistung sprechen. Die Zellen werden innerhalb der nächsten Wochen nach der Injektion flach, das Kolloid wird acidophil. Während des Ablaufes dieser histologischen Veränderungen an der Schilddrüse sinkt der Grundumsatz ab<sup>8</sup>.

*Arsenik, Phosphor, Blei, Quecksilbersalze* sind wiederholt in ihrem

<sup>1</sup> NAGEL, W. A., u. E. ROOS: Pflügers Arch. **1902**, Suppl. 267.

<sup>2</sup> MARGOLIN, E. S.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 495 (1932—33).

<sup>3</sup> ABELIN, I., u. C. I. PARHON: Klin. Wschr. **1933**, 1167.

<sup>4</sup> PARHON, C., u. M. BRIESE: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 795 (1925).

<sup>5</sup> KIKUSAWA, T.: Trans. jap. med. Soc. **19**, 69 (1929).

<sup>6</sup> THOMAS, L., u. L. KREITMANN: Bull. Acad. Méd. Paris **106**, 124 (1931).

<sup>7</sup> Mc CARRISON, R.: Indian J. med. Res. **18**, 1311 (1931).

<sup>8</sup> MA, WEN-CHAO, u. JUI-WU MU: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 249 (1929/30). — MU, JUI-WU, u. CH'UAN-K'UEI HU: Ebenda 251.

Einfluß auf den Aufbau der Schilddrüse untersucht worden<sup>1</sup>. Die Angaben sind widerspruchsvoll, und es ist aus ihnen nicht zu erkennen, ob metallische Gifte zu einer vermehrten Sekretabgabe führen können. Nach langanhaltender Zufuhr scheinen die meisten der metallischen Gifte eine Atrophie des Follikel epithels, vermutlich also eine Hemmung der Hormonabgabe zu bewirken. HESSE<sup>2</sup> prüfte die Stoffwechselwirksamkeit der Schilddrüsen von Tieren, die mit Sublimat vergiftet worden waren, an Mäusen: Er fand bei drei von vier Versuchen normale, nur einmal keine Stoffwechselwirkung.

Nach HESSE<sup>3</sup> gelingt es z. B. beim Hunde durch fortgesetzte Zufuhr kleiner Dosen von *Kupfer*-Salz (0,4 mg Cu pro kg täglich) die Giftwirkung sonst tödlicher Dosen von Schilddrüsenpulver oder von Thyroxin aufzuheben oder stark abzuschwächen. Zwei- und dreiwertiges *Eisen* war weniger wirksam. *Zink*, zweiwertiges *Mangan* und *Magnesium* in äquimolekularen Mengen waren unwirksam. Bei Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen entfaltete Kupfer dagegen keine schützende Wirkung. In einigen Versuchen an ungefähr 200 g schweren Ratten, welche durch tägliche Injektion von 0,015 mg Thyroxin hyperthyreotisch gemacht wurden, konnte KRAYER<sup>4</sup> durch tägliche subcutane Applikation von je 1 mg Kupferacetat keine Hemmung der Gewichtsabnahme beobachten, auch die durch Thyroxinzufuhr erhöhte Kohlensäureproduktion der Ratte wurde nicht vermindert.

**4. Schwefel.** Nach KUBO<sup>5</sup> vermindert die Verfütterung von Schwefel bei Mäusen, Ratten und Kaninchen die Stoffwechselwirkung längere Zeit per os zugeführter Schilddrüse. Beim Hunde<sup>6</sup> scheint durch gleichzeitige Verfütterung von Sulfur praecipitatum die Erhöhung der Gesamt-N-Ausscheidung im Urin etwas gehemmt zu werden. Nach intramuskulärer Injektion von kolloidalem Schwefel steigt dagegen die Gesamt-N-Ausscheidung im Urin hyperthyreotischer Hunde noch höher an.

**5. Alkaloide.** *Pilocarpin* und *Physostigmin* sollen nach einigen Untersuchern<sup>7</sup> Veränderungen der Struktur der Schilddrüse herbeiführen, die für eine vermehrte Sekretproduktion sprechen. Aber SCHMID<sup>8</sup> vermißte jeden typischen Einfluß, und nach NICHOLSON wird die Zahl der Mitosen in den

<sup>1</sup> Lit. bei WEGELIN, C.: Handb. spez. path. Anat. Hist. **8**, 69 (1926). — GRANZOW, J.: Z. exper. Med. **49**, 467 (1926) (Sublimat). — NICHOLSON, J. M.: J. of exper. Med. **39**, 63 (1924). (Arsenik).

<sup>2</sup> HESSE, E.: Arch. f. exper. Path. **107**, 43 (1925).

<sup>3</sup> HESSE, E.: Klin. Wschr. **1933**, 1060. — Ders. u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **170**, 13 (1933).

<sup>4</sup> KRAYER, O.: Unveröffentlichte Versuche.

<sup>5</sup> KUBO, S.: Fol. endocrin. jap. **6**, 65 (1930).

<sup>6</sup> SHINGU, S.: Ebenda **8**, 7 (1932).

<sup>7</sup> Siehe bei WEGELIN. — FLORENTIN, P.: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 70 (1931).

<sup>8</sup> SCHMID, E.: Arch. f. Anat. **47**, 181 (1896).

Epithelzellen nicht vermehrt, sondern vermindert. Pilocarpin ist ohne Wirkung auf den Jodgehalt der Schilddrüse<sup>1</sup>; es verstärkt nicht regelmäßig den mit der Präcipitinreaktion gemessenen Thyreoglobulingehalt des Schilddrüsenvenenblutes<sup>2</sup>.

*Chinin* wurde wohl deshalb gewählt, weil man annahm, daß es eine stoffwechselhemmende Wirkung habe. An Kaulquappen erweist sich Chinin nicht als echter Antagonist des Schilddrüsenhormons: Es hemmt die metamorphosebeschleunigende Wirkung des letzteren nur unsicher<sup>3</sup>. Nach Chinin zeigt die Schilddrüse die für eine Einschränkung der Sekretabgabe in das Blut typischen Bilder, die Epithelien sind flach, die Zahl der Mitosen ist gering, in den Follikeln ist viel Kolloid gespeichert<sup>4</sup>. Nach SUGATA<sup>5</sup> führt seine Zufuhr zu einer starken Steigerung des Jodgehaltes der Schilddrüse.

Die kompensatorische Hypertrophie der Schilddrüse nach Teilresektion wird durch Verfütterung von Chinin beim Meerschweinchen nicht beeinflußt, beim Kaninchen wird sie nicht sicher gehemmt<sup>6</sup>.

Der Einfluß des Chinins auf die Stoffwechselwirkung des zugeführten Schilddrüsenhormones beim Warmblüter scheint nicht genauer untersucht worden zu sein. Nach MURAO<sup>7</sup> hemmt die fortgesetzte Verabreichung von Chinin per os bei gleichzeitiger Zufuhr von Schilddrüsenpulver die Abnahme des Glykogengehaltes in der Leber des Kaninchens.

*Morphin*<sup>8</sup> macht bei chronischer Zufuhr nach SCARBOROUGH keine histologischen Veränderungen. Nach MILLS und NICHOLSON vermindert es die Zahl der Mitosen und fördert die Kolloidspeicherung. Möglicherweise ist also an der Hemmung der Oxydationen in dem chronisch morphinvergifteten Körper eine Schilddrüsenunterfunktion beteiligt<sup>9</sup>.

*Nicotin*, *Strychnin* und *Cocain* lassen die Schilddrüsenstruktur unbeeinflußt<sup>10</sup>.

*Adrenalin*<sup>11</sup> fördert nach KOJIMA die Kolloidspeicherung, nach NICHOLSON die Zahl der Zellmitosen.

<sup>1</sup> NAGEL u. ROOS.

<sup>2</sup> HEKTOEN, L., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **81**, 661 (1927).

<sup>3</sup> LENHART, C. H.: J. of exper. Med. **23**, 739 (1915). — HARDIKAR, S. W.: J. of Pharmacol. **23**, 395 (1924). — KAMAI, T.: Fol. endocrin. jap. **5**, 22 (1929). — Siehe dagegen KROSCZYNSKI, ST., u. G. MODRAKOWSKI: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 939 (1925).

<sup>4</sup> MILLS, C. A.: Amer. J. Physiol. **46**, 329 (1918). — NICHOLSON a. a. O.

<sup>5</sup> SUGATA, H.: Amer. J. Physiol. **65**, 282 (1923).

<sup>6</sup> BROMBERG, L., u. S. H. GRAY: Endocrinology **15**, 135 (1931).

<sup>7</sup> MURAO, K.: Folia endocrin. jap. **6**, 58 (1930).

<sup>8</sup> SCARBOROUGH, E. M.: J. of Pharmacol. **27**, 421 (1926).

<sup>9</sup> HILDEBRANDT, F.: Arch. f. exper. Path. **92**, 68 (1922).

<sup>10</sup> MILLS.

<sup>11</sup> KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. **11**, 339 (1917).

*Purin-Basen.* Die Injektion von *Harnsäure* bei Hunden ist ohne Einfluß auf die Schilddrüsenstruktur; wenn toxische Dosen von *Coffein*, *Theophyllin* oder *Theobromin* injiziert werden, werden die Follikel der Schilddrüse kolloidärmer, das Follikel epithel kann stärkere hyperplastische Veränderungen aufweisen<sup>1</sup>.

*Ergotamin* siehe S. 144.

**6. Phenolderivate.** Verfütterung von *Thymol*<sup>2</sup> hemmt die Entstehung des Kohl-Kropfes bei Kaninchen. Nach oft wiederholter *Teer*-Injektion wird die Schilddrüse des Kaninchens hyperplastisch<sup>3</sup>. Nach LARIONOW<sup>4</sup> verändert die Schilddrüse der Maus während der Entwicklung des Teerkrebses (und des Impfkrebses) ihre histologische Struktur und ihre biologische Wirksamkeit im Kaulquappenversuch.

**7. Nitrile.** Die Entdeckung des Einflusses der Kohlfütterung auf die Struktur und Funktion der Kaninchenschilddrüse (siehe S. 177) führte MARINE<sup>5</sup> zur Vermutung, daß ein Gehalt an Cyanid für die kropfmachende Wirkung des Kohles verantwortlich sein könnte. Die daraufhin vorgenommene Untersuchung der Wirkung von Nitrilen auf die Schilddrüse verschiedener Tierarten ergab, daß es gelingt, bei jungen, etwa 3—5 Monate alten Kaninchen eine Schilddrüsenhyperplasie zu erzeugen, wenn *Acetonitril* (Methylcyanid) diesen Tieren in Mengen von 0,05—0,25 ccm täglich mindestens 3 Wochen lang subcutan injiziert wurde. Das Schilddrüsengewicht kann dabei auf das Doppelte und mehr zunehmen. Die Tiere werden unruhig, die Urinmenge nimmt zu. In einem Teil der Fälle bildet sich ein Exophthalmus aus. Die Thyreoidektomie begünstigt das Auftreten des Exophthalmus. Alte Tiere sind viel weniger empfindlich; Männchen sind empfindlicher als weibliche Tiere. Bei Ratten ist es ebenfalls gelungen, durch tägliche Injektion von Acetonitril im Verlaufe von ungefähr 28 Tagen eine deutliche Thyreoideahyperplasie hervorzurufen. Bei Mäusen tritt an der Schilddrüse dagegen keine sichere Veränderung auf.

*Allyl-, Propio-, Phenyl-, Phenylpropio- und Benzonnitril* waren beim jungen Kaninchen nur wenig wirksam. *Kaliumcyanid, Cyanamid, Phenylisocyanid* und *Natriumthiocyanat* waren unwirksam.

**8. Sauerstoffmangel, Erstickung.** CANNON und SMITH<sup>6</sup> beobachteten an Katzen, deren Herz entnervt worden war, nach der Erstickung eine allmählich sich verstärkende, dann langsam abklingende Pulsbe-

<sup>1</sup> COLE, W. H., u. Mitarb.: Arch. Surg. **22**, 926 (1931).

<sup>2</sup> MC CARRISON.

<sup>3</sup> NAKANO, M.: Fol. endocrin. jap. **5**, 26 (1929).

<sup>4</sup> LARIONOW, L. TH.: Z. Krebsforsch. **30**, 202 (1929); **34**, 419 (1931). — Siehe auch BABES, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 168 (1930).

<sup>5</sup> MARINE, D., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 772, 822 (1931/32). — SPENCE, A. W., u. D. MARINE: Ebenda 967. — MARINE, D., u. Mitarb.: Ebenda **30**, 649 (1933).

<sup>6</sup> CANNON, W. B., u. P. E. SMITH: Amer. J. Physiol. **60**, 476 (1922).



schleunigung. Sie beziehen sie auf eine Abgabe von Schilddrüsensekret, da sie bei schilddrüsenlosen Tieren fehlte. Akuter Sauerstoffmangel scheint beim Kaninchen zu einer Hyperplasie der Schilddrüse zu führen<sup>1</sup>. Nach chronischer Erstickung durch Verengung der Luftröhre wird nach BREITNER<sup>2</sup> und seinen Mitarbeitern das Epithel flacher und der Kolloidgehalt der Schilddrüse stark vermehrt, vermutlich aber die Abgabe von Schilddrüsensekret in das Blut vermindert. Auch nach wiederholten Aderlässen wurde eine Kolloidanreicherung in den Bläschen beobachtet<sup>3</sup>. Die *Blausäure*vergiftung war dagegen ohne Einfluß auf die Zahl der Mitosen<sup>4</sup>.

Dafür, daß ein akuter Sauerstoffmangel die Schilddrüsensekretion fördert, sprechen die Ergebnisse einiger Versuche über die Wirkung des Sauerstoffmangels auf verschiedene physiologische Prozesse bei normalen und schilddrüsenlosen Tieren. Nach MANSFELD<sup>5</sup> soll die nach Erstickung und Blausäurevergiftung auftretende Steigerung der Stickstoffabgabe bei schilddrüsenlosen Tieren fehlen. Aber es ist denkbar, daß die verminderte Reaktion des Stoffwechsels und das ebenfalls von MANSFELD und anderen nachgewiesene Ausbleiben der Reaktion der blutbildenden Organe (siehe S. 108) auf den Sauerstoffmangel nicht Ausdruck des Ausbleibens einer Schilddrüsenmehrsekretion ist, sondern Ausdruck der verminderten Reaktionsfähigkeit der Gewebe des schilddrüsenlosen Körpers.

**9. Vitamine.** Von EULER<sup>6</sup> berichtet, daß die Stoffwechselwirkung des Thyroxins bei Ratten abgeschwächt werden kann, wenn den Tieren gleichzeitig *Vitamin A* oder *Carotin* verfüttert wird. Bei erwachsenen Ratten konnte z. B. die Gewichtsabnahme trotz täglicher parenteraler Zufuhr von 0,05 mg Thyroxin verhindert werden, wenn täglich 0,0025 mg Carotin per os gegeben wurde. Um diese Versuche nachzuprüfen, fütterte KRAYER<sup>7</sup> 200—250 g schwere Ratten mit Brot, Milch und Hafer und wählte die Nahrungsmenge so, daß das Körpergewicht monatelang konstant gehalten werden konnte. Bei derart ernährten Tieren tritt eine deutliche Gewichtsabnahme auf, wenn täglich 0,015 mg Thyroxin subcutan injiziert wird. Die gleichzeitige tägliche Verfütterung von 0,005 mg Carotin konnte die Gewichtsabnahme nicht verhindern oder abschwächen.

Während der Periode der physiologischen Metamorphose kann *bestrahltes Ergosterin*, vermutlich über eine Anregung der Schilddrüsensekretion, bei Krötenlarven eine vorzeitige Metamorphose verursachen. Im Herbst und Winter ist diese Wirkung nicht auszulösen. Die durch

<sup>1</sup> MARTIN, H. G., u. Mitarb.: J. of exper. Med. **27**, 399 (1918).

<sup>2</sup> BREITNER, B.: Erg. Chir. **21**, 68 (1928).

<sup>3</sup> WANNER, A.: Virchows Arch. **158**, 29 (1899).

<sup>4</sup> NICHOLSON.

<sup>5</sup> MANSFELD, G., u. Mitarb.: Pflügers Arch. **143**, 157 (1912); **161**, 399 (1915); **161**, 502 (1915). — Siehe dagegen HÄRI, P.: Ebenda **176**, 123 (1919).

<sup>6</sup> EULER, H. v.: Erg. Physiol. **34**, 360 (1932). — Ders. u. E. KLUSMANN: Z. physiol. Chem. **213**, 21 (1932).

<sup>7</sup> KRAYER, O.: Unveröffentlichte Versuche. — Siehe auch HESSE u. Mitarb.

zugeführtes Schilddrüsenhormon in Gang gebrachte Metamorphose der Batrachier wird durch bestrahltes Ergosterin beschleunigt<sup>1</sup>.

Nach NITSCHKE<sup>2</sup> verursacht die Zufuhr heilender Dosen von bestrahltem Ergosterin bei jungen rachitischen Ratten Kolloidverlust der Schilddrüse und Erhöhung des Follikelepithels. Bei Ratten, die im Dunkeln gehalten werden, soll die Ergosterinzufuhr die Lichtmangelhyperplasie der Schilddrüse beseitigen<sup>3</sup>.

*Antithyreoidin* siehe S. 65.

## XVI. Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und anderen innersekretorischen Organen.

### a) Hypophysenvorderlappen.

Bei Amphibienlarven wird der Aufbau und die innere Sekretion der Schilddrüse zweifellos durch das Hormon des Hypophysenvorderlappens (*Pars glandularis*) gefördert. Nach der frühzeitigen Hypophysenentfernung<sup>4</sup> entwickelt sich die Schilddrüse nur mangelhaft, und die Metamorphose bleibt in der Regel aus; oder es kommt (z. B. bei *Pleurodeles*) zur Rückbildung in den Larvenzustand, wenn die Hypophysectomie in einem nicht zu späten Stadium der Metamorphose vorgenommen wird<sup>5</sup>. Bei älteren Urodelen<sup>6</sup> und Anuren<sup>7</sup> treten nach der Entfernung der *Pars glandularis* atrophische Veränderungen an der Schilddrüse auf. Die Follikel werden groß und kolloidreich, das Epithel wird flach. Bei *Triturus viridescens* und bei *Triton cristatus* bleiben, ebenso wie nach der Thyreoidektomie, die periodischen Häutungen aus, und die Tiere werden dunkel.

Durch Implantation der *Pars glandularis* des Frosches oder Injektion von geeignet zubereiteten Vorderlappenauszügen erreicht man dagegen eine Förderung der Schilddrüsenausbildung und -funktion; die Metamorphose stellt sich ein<sup>8</sup>, und die nach der Schilddrüsenentfernung ausgebliebene Häutung tritt wieder auf. Die metamorphosefördernde und stoffwechselsteigernde Wirkung der Vorderlappenzufuhr bei Amphibien beruht auf dieser Förderung der Schild-

<sup>1</sup> GESSNER, O.: Z. Biol. **92**, 436 (1932).

<sup>2</sup> NITSCHKE, A.: Z. Kinderheilk. **54**, 223 (1933).

<sup>3</sup> Ders.: Z. exper. Med. **82**, 236 (1932).

<sup>4</sup> Bd. I, S. 173 Note 6. — Siehe auch SWINGLE, W. W.: J. of exper. Zool. **37**, 219 (1923). — BLACHER, L. J.: Trans. Lab. exper. Biol. Zoopark. Moscow. **4**, 172 (1928).

<sup>5</sup> BLACHER.

<sup>6</sup> ADAMS, A. E., u. Mitarb.: J. of exper. Zool. **68**, 1 (1932). — Ders.: J. of exper. Biol. **10**, 247 (1933).

<sup>7</sup> MAGDALENA, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 489 (1933).

<sup>8</sup> Bd. I, S. 174 Note 2 u. 3. — Siehe auch SPAUL, E. A.: Brit. J. exper. Med. **2**, 33 (1924).

drüsensekretion<sup>1</sup>, denn sie fehlt bei thyreoidektomierten Anuren<sup>2</sup> und Urodelenlarven<sup>3</sup>. Worauf es beruht, daß HOSKINS und HOSKINS<sup>4</sup> bei Kaulquappen und SPAUL<sup>5</sup> bei Axolotln nach der Schilddrüsenentfernung noch Metamorphose auslösen konnten, ist nicht genau bekannt.

Bei der durch Vorderlappenhormon-Zufuhr ausgelösten Metamorphose spielen sich an der Schilddrüse der Amphibien ähnliche Veränderungen ab wie bei der physiologischen Metamorphose<sup>6</sup>. Je nach der Art der Zufuhr und der Menge des zugeführten Hormones können die histologischen Veränderungen aber weit über das physiologische Maß hinaus gesteigert werden<sup>7</sup>. Die Größe der Schilddrüse nimmt zu. Das Follikel epithel wird hochkubisch oder säulenförmig; der Golgiapparat der Zellen ist stark vergrößert<sup>8</sup>. Der Kolloidgehalt der Follikel nimmt rasch ab und kann vollständig verschwinden. Besonders gut sind die Vorgänge der Kolloidverflüssigung und der Kolloidresorption unter diesen Bedingungen der experimentellen Metamorphose bei den Urodelenlarven zu verfolgen.

Daß die physiologische Metamorphose durch Einsetzen der vermehrten Vorderlappensekretion ausgelöst wird, wird auch dadurch wahrscheinlich gemacht, daß die Vorderlappen von Anurenlarven nach der Transplantation auf andere Larven bei diesen die Metamorphose auslösen können<sup>9</sup>. ALLEN<sup>10</sup> untersuchte die Vorderlappenwirksamkeit während verschiedener Metamorphosestadien bei Larven von *Bufo halophilus*, indem er die Pars glandularis jeweils auf Larven mit einer Hinterbeinlänge von 1—3 mm überpflanzte. Vorderlappen von Kaulquappen mit einer Beinlänge entsprechend den Empfängertieren waren noch kaum wirksam. Spender mit einer Hinterbeinlänge von 5—8 mm hatten eine deutlich wirksame Hormonmenge in ihrer Hypophyse. Die Entwicklungsbeschleunigung der Empfänger war am stärksten, wenn

<sup>1</sup> UHLENHUTH, E., u. S. SCHWARTZBACH: Anat. Rec. **34**, 119 (1926). — Ebenda **42**, 41 (1929). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 151, 389 (1928). — INGRAM, W. R.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 730 (1928). — CREW, F. A. E., u. B. P. WIESNER: Brit. med. J. **1930**, 777.

<sup>2</sup> ALLEN, B. M.: Anat. Rec. **20**, 192 (1920/21).

<sup>3</sup> SCHWARTZBACH, S. S., u. E. UHLENHUTH: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 153 (1928). — Anat. Rec. **41**, 25 (1928). — Physiol. Zool. **6**, 236 (1933). — FIGGE, F. H., u. E. UHLENHUTH: Ebenda 450. — ADAMS u. Mitarb. — ADAMS.

<sup>4</sup> HOSKINS, E. R., u. M. M. HOSKINS: Endocrinology **4**, 1 (1920).

<sup>5</sup> SPAUL, E. A.: J. of exper. Biol. **7**, 49 (1930).

<sup>6</sup> UHLENHUTH. — FIGGE u. UHLENHUTH. — INGRAM, W. R.: J. of exper. Zool. **63**, 387 (1929). — ADAMS u. Mitarb. — MAGDALENA. — CLEMENTS, D. I.: J. roy. microsc. Soc. III s. **52**, 138 (1932). — u. a.

<sup>7</sup> GRANT, M. P.: Anat. Rec. **49**, 373 (1931) Lit. — FIGGE u. UHLENHUTH.

<sup>8</sup> INGRAM, W. R.: Anat. Rec. **46**, 233 (1930).

<sup>9</sup> INGRAM zit. Note 6.

<sup>10</sup> ALLEN, B. M.: Anat. Rec. **54**, 65 (1932).

das Implantat von Kaulquappen mit einer Beinlänge von 10 mm stammte, welche sich selbst im Stadium der stärksten Gestaltumwandlung befanden. Unmittelbar nach der Metamorphose des Spenders war auch seine Pars glandularis wieder schwächer wirksam.

Auch die neotenischen Formen der Amphibien können zum Teil durch Implantation von Vorderlappen zur Umwandlung gebracht werden<sup>1</sup>. Wenn die Metamorphose nicht spontan eintritt, so liegt das aber offenbar nicht daran, daß die Hypophyse dieser Tiere das Hormon nicht bilden kann, welches die Schilddrüse zur gesteigerten Hormonabgabe anregt; denn wenn die Pars glandularis z. B. von *Necturus* auf *Anuren*-Larven<sup>2</sup> oder auf junge *Necturus*-Larven<sup>3</sup> transplantiert wird, so wird die Metamorphose beim Empfänger in Gang gebracht. Vielleicht tritt die Umwandlung also deshalb nicht ein, weil die noch unbekanntem physiologischen Reize nicht intensiv genug sind, um die zur Metamorphose notwendige *Hormonmenge* zur *Ausschüttung* zu bringen.

Das Hormon der Schilddrüse wirkt auf die Ausbildung des Vorderlappens der Amphibienlarven<sup>4</sup> dämpfend ein. Nach der Schilddrüsenentfernung wird der Vorderlappen größer und das Wachstum der Tiere wird begünstigt, nach Schilddrüsenverfütterung wird die Vorderlappenausbildung gehemmt, und das Wachstum der Tiere ist vermindert (siehe S. 91).

Diese Versuche an kaltblütigen Wirbeltieren haben ergeben, daß Aufbau und sekretorische Leistung der Schilddrüse abhängig sind von der Produktion eines Hormones der Pars glandularis der Hypophyse. Es ist aber bis jetzt nichts Sicheres darüber bekannt, welche Veränderungen im Organismus der Amphibien ausgelöst werden müssen, um jene Steigerung der Vorderlappenhormon-Produktion zu verursachen, durch welche die Schilddrüse instand gesetzt wird, die zur Auslösung und Vollendung der Metamorphose notwendige Hormonmenge auszuscheiden.

Die wichtigsten Beobachtungen<sup>5</sup> über die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüsenfunktion beim Warmblüter

<sup>1</sup> INGRAM zit. Note 6 S. 197. — GRANT, M. P.: Anat. Rec. **46**, 205 (1930).

<sup>2</sup> CHARIPPER, H. A., u. E. L. COREY: Anat. Rec. **45**, 258 (1930).

<sup>3</sup> GRANT, M. P.: Anat. Rec. **54**, Abstr. amer. Soc. Zool. 89 (1932).

<sup>4</sup> Bd. I, S. 174 Note 6. — Siehe auch HOSKINS, E. R., u. M. MORRIS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **14**, 74 (1916). — SWINGLE, W. W.: J. of exper. Zool. **37**, 219 (1923). — ABDERHALDEN, E., u. O. SCHIFFMANN: Pflügers Arch. **183**, 197 (1920). — ROGERS, J. B.: J. of exper. Zool. **24**, 589 (1917/18). — SCHULZE, W.: Arch. Entw.mechan. **97**, 232 (1923). — Arch. mikrosk. Anat. **101**, 373 (1924). — COOKSEY, W. B.: Endocrinology **6**, 393 (1922). — CLEMENTS.

<sup>5</sup> Siehe Bd. I, S. 174. — Siehe auch COURRIER, R.: Rev. franç. Endocrin. **6**, 10 (1928). — KOSTER, S.: Pflügers Arch. **224**, 212 (1930). — HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 909 (1931). — Hierzu siehe auch

sind folgende: Der *Fortfall der Vorderlappensekretion* im jugendlichen Alter bewirkt meist ein Zurückbleiben der Schilddrüsenausbildung. Offenbar genügt aber ein kleiner Teil des Vorderlappengewebes, um den richtigen Aufbau der Schilddrüse zu ermöglichen; denn SMITH<sup>1</sup> konnte bei Ratten bis zu zwei Drittel entfernen, ohne daß eine Störung der Schilddrüsenstruktur oder -funktion nachweisbar wurde. Bei hypophysenlosen Hühnern, Ratten und Hunden zeigt die Schilddrüse einige Zeit nach der Hypophysektomie eine Vermehrung des Kolloidgehaltes und ein flacheres Follikel­epithel<sup>2</sup>. Der relative Jodgehalt ist etwas erhöht<sup>3</sup>. Ob das Absinken der Oxydationen nach dem Vorderlappenausfall der Ausdruck allein einer Schilddrüsenunterfunktion ist, bleibt noch klarzustellen<sup>4</sup>. FOSTER und SMITH<sup>5</sup> konnten die Stoffwechsellenkung sowohl durch Injektion von Schilddrüsenextrakt, wie durch homologe Transplantation von Hypophysenvorderlappen bei hypophysektomierten Ratten ausgleichen.

Nach SMITH und Mitarbeitern<sup>6</sup> wirkt die Hypophysenentfernung bei Ratten sensibilisierend auf die Stoffwechselwirkung der Schilddrüse; während bei normalen Ratten die langanhaltende tägliche Zufuhr einer bestimmten

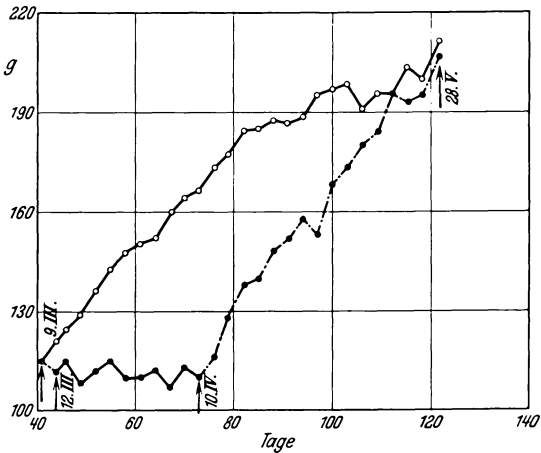


Abb. 36. Ratten. Wirkung der Schilddrüsenzufuhr auf das Wachstum nach Hypophysektomie. Oben: Unbehandeltes Kontrolltier. Unten: Am 9. III. Entfernung der Hypophyse. Vom 12. III. bis 10. IV. Injektion von Schilddrüsenextrakt (vgl. Abb. 20 S. 112). Vom 10. IV. bis 28. V. Injektion von Extrakt aus Hypophysen-Vorderlappen (Wachstumshormon). Ordinate: Körpergewicht. (Smith, Greenwood und Foster.)

MITCHELL, J. B.: Anat. Rec. 41, 25 (1928). — Ders.: Physiologic. Zool. 2, 411 (1929).

<sup>1</sup> SMITH, PH. E.: Anat. Rec. 52, 191 (1932).

<sup>2</sup> MITCHELL, J. B.: Anat. Rec. 41, 25 (1928/29) (Huhn). — HOUSSAY u. Mitarb.: a. a. O. 912 (Hund). — COLLIP, J. B., u. Mitarb.: Virchows Arch. 290, 23 (1933) (Ratte). — ANDERSON, E. M., u. ders.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 680 (1933) (Ratte). — Siehe auch OKKELS, H., u. M. KROGH: Acta path. Scand. (Københ.) 10, 118 (1933) (Meerschweinchen).

<sup>3</sup> HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 108, 914, 1931.

<sup>4</sup> Siehe Bd. I, S. 116.

<sup>5</sup> FOSTER, G. L., u. PH. E. SMITH: J. amer. med. Assoc. 87, 2151 (1926).

<sup>6</sup> SMITH, PH. E., C. F. GREENWOOD u. G. L. FOSTER: Amer. J. Path. 3, 669 (1927). — LARSON, J. A.: Amer. J. Physiol. 53, 89 (1920).

Menge Schilddrüsenhormon den Grundumsatz um 15% erhöhte, stieg der Grundumsatz bei hypophysenlosen Ratten auf gleichgroße Gaben relativ viel stärker an, nämlich um 171%, so daß die absolute Erhöhung der Oxydationen, die vor Beginn der Schilddrüsenzufuhr nur 67% des bei normalen Tieren gemessenen Wertes betrug, nach der Verfütterung auf 181% des normalen Wertes anstieg, d. h. auf einen viel höheren absoluten Wert als bei den Kontrolltieren.

Die der Vorderlappenentfernung folgende Hemmung des Körperwachstums und der Keimdrüsenausbildung wird durch Schilddrüsenzufuhr *nicht* beeinflusst<sup>1</sup> (Abb. 36 S. 199). Das Schilddrüsenhormon scheint also seine das Körperwachstum fördernde und die Keimdrüsenausbildung begünstigende Wirkung nur dann ausüben zu können, wenn der Vorderlappen der Hypophyse funktionstüchtig ist.

Die histologischen Untersuchungen sprechen nicht eindeutig dafür, daß der *Mangel an Schilddrüsenhormon* zu einer Unterfunktion des Vorderlappens führt; denn die Thyreoidektomie hat eine *Vergrößerung* des Vorderlappens zur Folge<sup>2</sup>.

Bei Ratten, welche nach der Schilddrüsenentfernung im Wachstum zurückgeblieben waren, war das Wachstumshormon des Vorderlappens noch wirksam<sup>3</sup>. Bei schilddrüsenlosen und hypophysenlosen jungen Ratten waren jedoch Gewichtszunahme und Längenwachstum deutlich stärker, wenn während der Zufuhr des Wachstumshormones auch Schilddrüsenhormon in einer Dosis gegeben wurde, welche für sich allein nicht zu einer Gewichtsabnahme führte<sup>4</sup>. *Demnach vermag das Schilddrüsenhormon nur dann seine das Wachstum fördernde Wirkung auszuüben, wenn gleichzeitig auch das Wachstumshormon des Vorderlappens im Organismus vorhanden ist.*

Bei *Menschen*, die an hypophysärem Zwergwuchs leiden, ist die Schilddrüse klein und oft atrophisch. Bei Akromegalen ist die Schilddrüse meist groß. Hypothyreose führt häufig zu einer Vorderlappenvergrößerung; manchmal ist sie von Symptomen der Akromegalie begleitet. An Morbus Basedow Erkrankte zeigen keine typischen Hypophysenveränderungen.

In den letzten Jahren hat die Aufklärung der Beziehung zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse durch die Untersuchung der

<sup>1</sup> Bd. I, S. 175 Note 1. — SMITH u. Mitarb.

<sup>2</sup> Bd. I, S. 174, Note 8. — Siehe auch ROGOWITSCH, N.: Beitr. path. Anat. 4, 453 (1989). — HOFMEISTER, F.: Fortschr. Med. 10, 121 (1892). — LEONHARDT, M.: Virchows Arch. 149, 341 (1897). — CIMORONI, A.: Arch. di Biol. 48, 387 (1907). — LUCIEN, M., u. J. PARISOT: C. r. Soc. Biol. 65, 771 (1908). — BOË, G.: Biochem. Z. 64, 450 (1914). — BRYANT, A. R.: Anat. Rec. 47, 131 (1930) u. a.

<sup>3</sup> FLOWER, C. F., u. H. M. EVANS: Anat. Rec. 29, 383 (1925).

<sup>4</sup> SMITH, PH. E.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 1252 (1933).

Wirkungen, die die *Vorderlappenzufuhr* beim Warmblüter auslöst, eine starke Förderung erfahren. Die in einigen Punkten noch uneinheitlichen Ergebnisse sind zum Teil daraus zu erklären, daß von den einzelnen Untersuchern sehr verschiedenartige Vorderlappenzubereitungen benutzt wurden (z. B. frische Drüse, Trockenpulver, verschiedenartige Extrakte). Dazu kommt, daß, wie bei den Schilddrüsenstoffen, die Wirkung nicht sofort eintritt, und daß einmalige Zufuhr selbst einer großen Menge verhältnismäßig wenig wirkt, während die gleiche Menge in kleinen Einzeldosen über längere Zeit verteilt eine stärkere und nachhaltige Wirkung ausübt.

Übereinstimmend wird angegeben, daß bei *enteraler* Zufuhr eine Wirkung *nicht* zu erzielen ist. Die wirksame Substanz wird demnach beim Durchgang durch den Verdauungskanal vor der Resorption zerstört<sup>1</sup>. Die frische Drüse ebenso wie das Pulver mit Aceton getrockneter Vorderlappen erweisen sich bei *parenteraler* Zufuhr wirksam. Das Trockenpulver scheint seine Wirksamkeit lange zu bewahren.

*Chemische Eigenschaften*<sup>2</sup>. Der wirksame Stoff ist in Wasser, in physiologischen Salzlösungen, in verdünnten Säuren und Laugen leicht löslich, in reinen organischen Lösungsmitteln unlöslich. Er löst sich aber in wässrigen organischen Lösungsmitteln und kann z. B. mit 48—70% Alkohol bei alkalischer Reaktion von einem großen Teil der Eiweißkörper und Salze getrennt werden. An Kolloide wird die wirksame Substanz adsorbiert.

Die wässrige Lösung gereinigter Vorderlappenzubereitungen gibt die Biuretreaktion, aber keinen Niederschlag mit Essigsäure und Sulfosalicylsäure. Besonders bei alkalischer Reaktion geht die Wirkung rasch verloren. Trockenpulver des gereinigten Auszuges sind haltbar. Über die Hitzeempfindlichkeit gehen die Ansichten auseinander; längeres Erhitzen über 60° scheint die Wirksamkeit zu vermindern, längeres Kochen zerstört sie. Durch Zusatz von Pepsin und Trypsin *in vitro*<sup>3</sup> werden wirksame Extrakte inaktiviert.

Die stark wirksamen, weitgehend gereinigten Extrakte von ANDERSON und COLLIP<sup>4</sup> haben keine Wachstumswirkungen an der hypophysenlosen Ratte, sie sind frei von Vorderlappen-Sexualhormon und haben keinen Einfluß auf die Milchdrüse.

Daß es sich bei der thyreotropen Substanz um einen spezifischen Stoff des Vorderlappens handelt, wird dadurch wahrscheinlich gemacht,

---

<sup>1</sup> Z. B. JANSSEN, S., u. A. LOESER: Arch. f. exper. Path. **163**, 517 (1931). — GRAB, W.: Ebenda **167**, 313, 413 (1932).

<sup>2</sup> JUNKMANN, K., u. W. SCHÖLLER: Klin. Wschr. **1932**, 1176. — LOESER, A.: Arch. f. exper. Path. **166**, 693 (1932). — Ders.: Klin. Wschr. **1932**, 1271. — KROGH, M., u. H. OKKELS: Sunti XIV. Congr. internat. Fisiol. Rom **1932**, 144. — Acta path. scand. (Københ.) **10**, 126 (1933).

<sup>3</sup> SPAUL, E. A.: J. of exper. Zool. **7**, 49 (1930).

<sup>4</sup> ANDERSON, E. M., u. J. B. COLLIP: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 680 (1933). — COLLIP, J. B., u. Mitarb.: Virchows Arch. **290**, 22 (1933).

daß die reinsten dargestellten Vorderlappenstoffe, welche auf das Wachstum, auf die Sexualorgane bzw. auf die Milchdrüse wirken, ihrerseits frei sind von Bestandteilen, die die Schilddrüsenstruktur verändern können<sup>1</sup>.

Folgende Wirkungen sind der die Schilddrüse beeinflussenden Substanz des Vorderlappens zuzuschreiben:

Das *Gewicht<sup>2</sup> der Schilddrüse* steigt bei länger dauernder Zufuhr wirksamer Mengen einer Vorderlappenzubereitung bei Säugetieren und Vögeln an; z. B. bei Meerschweinchen in 5—6 Tagen auf das Doppelte bis Dreifache. In kurzdauernden Versuchen am Hund<sup>3</sup> wurde eine Gewichtszunahme vermißt.

*Das histologische Bild der Schilddrüse* erfährt eine starke Veränderung, wie LOEB und Mitarbeiter und ARON zuerst gezeigt haben<sup>4</sup>. Besonders eingehend wurden die Vorgänge an der Schilddrüse des Meerschweinchen untersucht (Abb. 37); sie treten ebenso bei anderen Säugetieren und bei Vögeln auf. Die einzelnen Tierarten zeigen aber die charakteristischen Veränderungen der Schilddrüse in verschiedener Stärke. Am empfindlichsten ist nach Zufuhr von Vorderlappenextrakten das Meerschweinchen, erheblich weniger empfindlich ist das Kaninchen, bei Ratte und Maus sind die Veränderungen am schwersten auszulösen<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> RIDDLE, O., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 794 (1933).

<sup>2</sup> *Kaninchen*: LUCIEN, M., u. J. PARISOT: C. r. Soc. Biol. Paris **66**, 675 (1909). — *Meerschweinchen*: SCHOCKAERT, J. A.: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 223 (1930). — LOEB, L., u. H. FRIEDMAN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 14 (1931). — CLOSS, K., u. Mitarb.: Ebenda. 170 — Dies.: J. of biol. Chem. **96**, 585 (1932). — EITEL, H., u. A. LOESER: Arch. f. exper. Path. **167**, 381 (1932). — *Hund*: HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 832 (1932). — *Taube*: RIDDLE, O., u. F. FLEMION: Amer. J. Physiol. **87**, 110 (1928). — Ders. u. I. POLHEMUS: Ebenda **98**, 121 (1931). — RIDDLE u. Mitarb. — *Ente*: SCHOCKAERT, J. A.: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 223, 226 (1930). — Ders.: Arch. internat. Pharmacodynamie **41**, 23 (1931). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 306 (1931/32). — Ders. u. G. L. FOSTER: J. of biol. Chem. **95**, 89 (1932). — *Hühnchen*: FOSTER, G. L., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 1028 (1933) u. a.

<sup>3</sup> LOESER, A.: Arch. f. exper. Path. **163**, 530 (1931). HOUSSAY u. Mitarb.

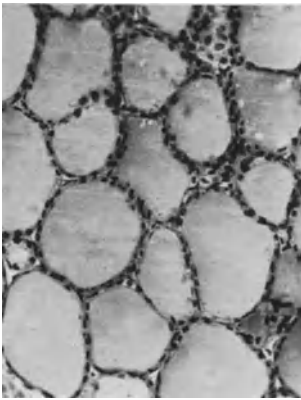
<sup>4</sup> ARON, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 102, 682 (1929). — Ders.: Ebenda **103**, 145, 148 (1930). — Ders.: Rev. franç. Endocrin. **8**, 472 (1930). — LOEB, L., u. R. B. BASSETT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 860 (1929). — Ders. u. Mitarb.: Ebenda **27**, 490 (1930). — BENEDICT, E. u. Mitarb.: Amer. J. med. Sci. **179**, 489 (1930). — CREW, F. A. E., u. B. P. WIESNER: Brit. med. J. **1930**I., 777. — JANSSEN, S., u. A. LOESER: Arch. f. exper. Path. **163**, 517 (1931). — KROGH, M., u. Mitarb.: Acta path. scand. (Kobenh.) **9**, 37 (1932). — EITEL u. LOESER. — SCHOCKAERT, J. A.: Amer. J. Anat. **49**, 379 (1932). — SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Klin. Wschr. **1932**, 1092. — NOETHER, P.: Ebenda 1702. — ANDERSON u. COLLIP. — Siehe auch RÉNON, L., u. A. DELILLE: C. r. Soc. Biol. Paris **65**, 499 (1908) u. a.

<sup>5</sup> LOEB, L.: Klin. Wschr. **1932**, 2121, 2156. — ARON, M.: C. r. Soc.

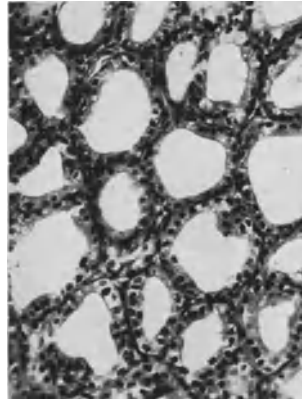


An der durch Hypophysektomie zur Atrophie gebrachten Schilddrüse der Ratte<sup>1</sup> sind die Strukturveränderungen, ebenso wie beim hypophysektomierten Hunde<sup>2</sup>, sicher hervorzurufen. Auch an der Schilddrüse der Meerschweinchen-Feten ist die thyreotrope Substanz des Vorderlappens wirksam<sup>3</sup>.

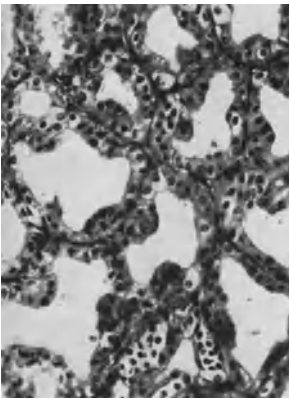
Bei fortgesetzter Vorderlappenzufuhr wird die Mitosenzahl der Acinuszellen beim Meerschweinchen stark vermehrt (auf das 80—100fache). Die



a



b



c

Abb. 37. Schilddrüse. Meerschweinchen.  
Wirkung der Injektion von thyreotropem Extrakt („Schering“) des Vorderlappens der Hypophyse auf die Schilddrüsenstruktur. a Normale Schilddrüse (Körpergewicht des Tieres 500 g); b Schilddrüse nach täglicher subcutaner Injektion von je 2 mg Extrakt an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (Körpergewicht des Tieres 300 g); c nach täglicher Injektion von je 5 mg Extrakt an 7 aufeinanderfolgenden Tagen (Körpergewicht des Tieres 500 g). Haematoxylin-Eosin. Vergrößerung 170fach.  
(Krayser.)

Biol. **110**, 716 (1932). — HOUSSAY, B. A.: Ebenda **111**, 459 (1932). — THURSTON, E. W.: Arch. of Path. **15**, 67 (1933) u. a.

<sup>1</sup> ANDERSON u. COLLIP. — COLLIP u. Mitarb.

<sup>2</sup> HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 832 (1932).

<sup>3</sup> ARON, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 446 (1933).

Zellen werden kubisch, ihr GOLGIapparat hypertrophiert<sup>1</sup>. Das Follikel-epithel wird schließlich mehrschichtig. Zapfen von Epithelzellen ragen in das Lumen der Acini hinein. Mit dem Beginn der Hyperplasie wird der Kolloidgehalt der Follikel verringert, schließlich verschwindet das Kolloid fast vollständig aus der Drüse (Abb. 37). Dieser Umwandlungsprozeß beginnt im Innern der Drüse und schreitet nach der Oberfläche zu fort. Er geht einher mit einer starken Vascularisation.

Nach der einmaligen Zufuhr einer wirksamen Menge ist bei Meerschweinchen eine Wirkung an der Schilddrüse deutlich zu erkennen. Bei fortgesetzter täglicher Zufuhr erreicht die Veränderung in 5—10 Tagen ihren stärksten Grad. Nach Absetzen verschwindet die Hyperplasie des Epithels, Kolloid wird wieder gespeichert und im Laufe von 2—4 Wochen hat die Schilddrüse ihr normales Aussehen wieder erreicht<sup>2</sup>.

Ob nach Wochen, trotz weiterer Vorderlappenzufuhr, wieder Kolloid in der Drüse auftreten kann und die Hyperplasie geringer werden kann, ob die Vorderlappensubstanz also mit der Zeit unwirksamer wird, bedarf noch weiterer Untersuchung<sup>3</sup>.

Der *Jodgehalt der Schilddrüse* nimmt, entsprechend der S. 32 erörterten Beziehung zwischen Kolloidgehalt und Jodgehalt, mit Zunahme der Hyperplasie ab<sup>4</sup>. Er sank z. B. nach GRAB am Hunde gegenüber einem Mittelwert aus sieben Versuchen von 0,13% Jod im Trockenpulver auf im Durchschnitt 0,031%, wenn den Tieren 4—8 Tage lang täglich 1 g Rindervorderlappenpulver intraperitoneal injiziert wurde. In den Versuchen von SCHOCKAERT und FOSTER an jungen Enten fiel der Jodgehalt bei täglicher Injektion von 0,4 mg des frischen Vorderlappens vom Rind, gegenüber 0,226% im Schilddrüsentrockenpulver normaler Enten innerhalb von 10 Tagen auf 0,024%, innerhalb von 35 Tagen auf 0,005%. Die Abnahme des Jodgehaltes der Schilddrüse entfällt

<sup>1</sup> WAGSCHAL, L.: C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1015 (1931). — KROGH u. Mitarb. — OKKELS, H.: C. r. Biol. Paris **112**, 1691 (1933). — KROGH, M. u. ders.: Ebenda 1694.

<sup>2</sup> ARON. — LOEB, L., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 210 (1930). — JANSSEN u. LOESER. — EITEL u. LOESER.

<sup>3</sup> SCHOCKAERT u. FOSTER. — LOEB, L., u. H. FRIEDMAN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 172 (1931). Siehe auch SIEBERT u. SMITH zit. S. 205, Note 7. — DERS. u. THURSTON S. 207, Note 4. — SCHNEIDER, E., u. E. WIDMANN: Klin. Wschr. **1933**, 631.

<sup>4</sup> CLOSS, K., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 170 (1931). — J. of biol. Chem. **96**, 585 (1932). (Meerschweinchen). — LOESER, A.: Arch. f. exper. Path. **163**, 530 (1931) (Hund). — GRAB, W.: Ebenda **167**, 413 (1932) (Hund). — HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 401 (1932); **113**, 459 (1933) (Hund). — SCHOCKAERT, J. A., u. G. L. FOSTER: J. of biol. Chem. **95**, 89 (1932) (Ente). — FOSTER, G. L., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 1028 (1933) (Hühnchen, Schaf).

vorwiegend auf den alkoholunlöslichen, organisch gebundenen Anteil<sup>1</sup>; dementsprechend fanden FOSTER und Mitarbeiter in der Schilddrüse des Schafes (mit der Methode von LELAND und FOSTER siehe S. 30) eine deutliche Abnahme des absoluten und eine starke Abnahme des relativen Gehaltes an Thyroxin. Der Gehalt an alkohollöslichem und an anorganischem Jod wird nicht eindeutig verändert.

Wird Hundeschilddrüse, die durch Vorderlappenzufuhr jodarm geworden ist, an Mäuse verfüttert, so schützt sie weniger gegen Acetonitril, als Schilddrüse von normalen Hunden. Nach GRAB ist die Verminderung dieser Schutzwirkung geringer als der Abnahme des Jodgehaltes entsprechen würde<sup>2</sup>.

Der *Jodgehalt des Blutes* steigt — während der Jodgehalt der Schilddrüse abnimmt — bei fortgesetzter Vorderlappenzufuhr im Laufe von mehreren Tagen auf das Doppelte bis Dreifache an. Der Anstieg betrifft hauptsächlich das organisch gebundene Jod; der Gehalt des Blutes an alkohollöslichen Jodverbindungen bleibt unverändert<sup>3</sup>. Die Jodausscheidung im Urin nimmt zu<sup>4</sup>.

Nach PAAL und nach GRAB läßt sich auch auf biologischem Wege mit Hilfe der Acetonitrilreaktion<sup>5</sup> und mit der Kaulquappenmethode<sup>6</sup> eine Erhöhung des Gehaltes an Schilddrüsenhormon im Blute nachweisen.

Der *Grundumsatz* wird durch die thyreotrope Substanz des Vorderlappens erhöht<sup>7</sup>. VERZÁR und WAHL sahen schon nach einmaliger Injektion eines wirksamen Extraktes nach etwa einem Tag deutliche Steigerungen des Sauerstoffverbrauches bei Meerschweinchen. Bei fortgesetzt wiederholter Injektion wurde in 5—10 Tagen eine konstant bleibende erhöhte Stoffwechsellage erreicht (z. B. in Versuchen an Meerschweinchen von SIEBERT und SMITH eine Steigerung des Grundumsatzes um etwa 60% — von 3,75 auf 6 Cal. pro Kilogramm und Stunde).

<sup>1</sup> CLOSS u. Mitarb.

<sup>2</sup> GRAB, W.: Arch. f. exper. Path. **167**, 313, 413 (1932). — Siehe dagegen PAAL u. HUBER.

<sup>3</sup> CLOSS, K., u. Mitarb.: — GRAB, W.: Arch. f. exper. Path. **167**, 413 (1932). — SCHITTENHELM, A., u. B. EISLER: Klin. Wschr. **1932**, 1092.

<sup>4</sup> GRAB.

<sup>5</sup> PAAL, H.: Klin. Wschr. **1931**, 2172. — Ders. u. W. HUBER: Arch. f. exper. Path. **162**, 521 (1931). — GRAB, W.: Ebenda **167**, 313 (1932).

<sup>6</sup> GRAB, W.: Arch. f. exper. Path. **168**, 715 (1932).

<sup>7</sup> FOSTER, G. L., u. R. S. SMITH: J. amer. med. Assoc. **87**, 2151 (1926) (Ratte). — SIEBERT, W. J., u. R. S. SMITH: Amer. J. Physiol. **95**, 396 (1930) (Meerschweinchen). — VERZÁR, F., u. V. WAHL: Biochem. Z. **240**, 37 (1931) (Meerschweinchen). — KROGH, M., u. Mitarb.: Acta path. scand. (Københ.) **9**, 37 (1932). (Meerschweinchen). — Dies. u. H. OKKELS: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1694 (1933) (Kaninchen, Meerschweinchen). — SCHITTENHELM u. EISLER (Mensch). — DIEFENBACH, O. L.: Endokrinol. **12**, 250 (1933) (Ratte, Meerschweinchen). — ANDERSON u. COLLIP (Ratte, Meerschweinchen) u. a.

Nach Absetzen der Zufuhr sinkt der Grundumsatz in einigen Tagen auf normale Werte.

Bei Meerschweinchen und Ratten wird die Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel erhöht<sup>1</sup>.

Ob in langfristigen Versuchen eine starke Stoffwechselsteigerung konstant bestehen bleibt, erscheint unsicher. Verschiedene Untersucher geben an, daß trotz fortgesetzter gleichbleibender Zufuhr von Vorderlappenpräparaten der Stoffumsatz aus unbekanntem Gründen nach etwa 3 Wochen erheblich absinkt<sup>2</sup>.

Nach REISS und Mitarbeitern<sup>3</sup> läßt sich *in vitro* am isolierten Leber- und Nierengewebe der mit thyreotropem Vorderlappenextrakt vorbehandelten Ratte eine Steigerung der Oxydationen nachweisen.

Nach weitgehender Resektion<sup>4</sup> der Schilddrüse bei Meerschweinchen, die zu einer Stoffwechselsenkung führte, konnte durch fortgesetzte Vorderlappenzufuhr noch eine Steigerung des Stoffwechsels erzielt werden; die kompensatorische Hypertrophie und Hyperfunktion des zurückgelassenen Schilddrüsenrestes wird demnach begünstigt.

Wie nach Zufuhr von Schilddrüsenstoffen, wird die Freßlust der Tiere gesteigert<sup>5</sup>. Das *Körpergewicht* kann bei starken Stoffwechselsteigerungen abnehmen<sup>6</sup>.

Der *Glykogengehalt* der Leber nimmt ab. Bei Meerschweinchen fanden EITEL und LOESER<sup>7</sup> bei fortgesetzter täglicher Injektion der Menge eines Vorderlappenpräparates, die schon am ersten Tage eine Wirkung auf die Schilddrüse erkennen ließ, erst nach etwa 5 Tagen<sup>8</sup> eine Verminderung. Nach 7—11 Tagen war die Leber nahezu glykogenfrei; der Glykogengehalt schwankte (in 6 Versuchen) zwischen 0 und 0,24% gegenüber Werten von 1,3—4,1% bei gesunden Kontrolltieren. Nach Aussetzen der Vorderlappenzufuhr erreichte die Glykogenspeicherung in der Leber wieder normale Werte. Der Glykogengehalt der Muskeln wurde in diesen Versuchen nicht eindeutig verändert.

Die *Acetonitrilresistenz* der Maus wird durch die parenterale Zufuhr der thyreotropen Substanz des Hypophysenvorderlappens erhöht<sup>9</sup>.

<sup>1</sup> HOUSSAY, B. A., u. C. T. RIETTI: C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 144 (1932); **111**, 80 (1932). — Ders.: Ebenda 459.

<sup>2</sup> siehe z. B. SIEBERT u. SMITH. — Siehe auch VERZÁR u. WAHL.

<sup>3</sup> REISS, M., u. Mitarb.: Med. Klinik **1933**, 1112.

<sup>4</sup> SIEBERT u. SMITH. — SILBERBERG, M.: Virchows Arch. **289**, 201 (1933).

<sup>5</sup> EITEL, H., u. A. LOESER: Arch. f. exper. Path. **167**, 381 (1932).

<sup>6</sup> SIEBERT u. SMITH. — SILBERBERG, M.: Krkh.forsch. **8**, 171 (1930). — KRAYER, O.: zit. S. 208, Note 2 u. a.

<sup>7</sup> EITEL u. LOESER zit. Note 5. — Dies.: Klin. Wschr. **1932**, 1669.

<sup>8</sup> Siehe auch ARTUNDO, A., u. P. MAZOCCHI: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 713 (1930).

<sup>9</sup> PAAL. — Ders. u. HUBER. — Siehe auch EUFINGER, H., u. H. WIESBADER: Arch. Gynäk. **143**, 338 (1930).

Beim Meerschweinchen scheint die *Herzfrequenz* nach mehrtägiger Behandlung anzusteigen<sup>1</sup>.

Nach *Exstirpation der Schilddrüse* ist die Zufuhr der thyreotropen Vorderlappensubstanz ohne Einfluß auf den Stoffwechsel<sup>2</sup>, auf den Glykogengehalt der Leber<sup>3</sup>, auf die Acetonitrilresistenz und auf die Herzfrequenz.

*Die durch Vorderlappenzufuhr ausgelösten Strukturveränderungen der Schilddrüse und die im Zusammenhang damit im Organismus der Warmblüter auftretenden beschriebenen Vorgänge, die am schilddrüsenlosen Tier ausbleiben, beweisen, daß der Vorderlappen der Hypophyse eine Substanz enthält, welche die Schilddrüse des Warmblüters zu einer gesteigerten Produktion und Abgabe ihres Hormons veranlassen kann.*

*Die Ergebnisse dieser Versuche beweisen weiter die Richtigkeit der früher gemachten Annahme (siehe S. 162—167), daß ein histologisches Schilddrüsenbild, das dem durch Vorderlappenzufuhr erzeugten entspricht, Ausdruck der tätigen Schilddrüse ist.*

Dafür spricht auch, daß Zufuhr von *Jod* oder *Jodverbindungen*, wie von verschiedenen Untersuchern berichtet wird, die durch Vorderlappenzufuhr erzeugten Veränderungen abschwächen oder rückgängig machen kann<sup>4</sup>. Bei gleichzeitiger Darreichung von Jodkalium wird nach SILBERBERG das Follikelepithel der Meerschweinchenschilddrüse weniger hyperplastisch und die Kolloidabnahme ist geringer. Bereits bestehende, durch Vorderlappenextrakte erzeugte Stoffwechselsteigerung am Meerschweinchen wird durch Jodbehandlung vermindert, gleichzeitig beginnt die Schilddrüse wieder Kolloid zu speichern, die Follikel werden größer, das Epithel wird niedriger, nur der GOLGIapparat<sup>5</sup> der Zelle bleibt hypertrophisch. Auch durch Verfütterung von Schilddrüsen-substanz oder Injektion von Thyroxin kann die Schilddrüsenhyperplasie nach Vorderlappenzufuhr abgeschwächt werden<sup>6</sup>.

Die Beurteilung dieser Befunde wird erschwert durch die erwähnte

<sup>1</sup> HAGEMAN, P. O., u. H. A. Mc CORDOCK: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 297 (1932/33).

<sup>2</sup> SIEBERT u. SMITH. — VERZÁR u. WAHL. — HOUSSAY u. RIETTI. — DIEFENBACH.

<sup>3</sup> EITEL u. LOESER.

<sup>4</sup> SILBERBERG, M.: Krxh.forsch. **8**, 171 (1930). — SIEBERT, W. J., u. E. W. THURSTON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 652 (1931/32). — J. of Pharmacol. **46**, 293 (1932) (Kaliumjodid). — ABELIN, I., u. C. WEGELIN: Klin. Wschr. **1932**, 2103 (Dijodtyrosin). — OKKELS, H.: Sunti XIV. Kongr. internat. Physiol. Rom **1932**, 197. — Ders. u. M. KROGH: Acta path. scand. (Københ.) **10**, 118 (1933) (Lugol Lös.).

<sup>5</sup> OKKELS. — Ders. u. KROGH.

<sup>6</sup> LOEB, L., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 210 (1930). — GRAY, S. H.: Amer. J. Path. **5**, 415 (1929). — ARON, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 96 (1930). — Ders. u. Mitarb.: Ebenda **107**, 64 (1931).

Möglichkeit, daß bei fortgesetzter Zufuhr die Wirksamkeit gleicher Vorderlappenmengen abnimmt.

Ob die Veränderungen der Struktur und der Funktion der Schilddrüse des Warmblüters, welche durch die thyreotrope Vorderlappensubstanz ausgelöst werden, auf dem Umweg über unbekanntere Vorgänge außerhalb der Schilddrüse vermittelt werden oder ob das Parenchym der Schilddrüse unmittelbar beeinflußt wird, ist nicht bekannt. Die Annahme<sup>1</sup>, daß die Unversehrtheit der sympathischen Innervation der Thyreoidea eine notwendige Bedingung der Wirksamkeit der Vorderlappenstoffe sei, kann nicht richtig sein, da bei Meerschweinchen, denen der Halssympathicus entfernt worden ist, ein Unterschied in der histologischen Reaktion der Schilddrüse und in der Steigerung des Stoffwechsels gegenüber normalen Tieren nicht festgestellt werden kann<sup>2</sup>. Schilddrüsentile, welche unter die Haut des Halses<sup>3</sup> oder in die Niere<sup>4</sup> transplantiert werden, reagieren auf die wirksamen Extrakte in ähnlicher Weise wie die Schilddrüse in situ selbst. Diese Versuche sprechen eher für eine unmittelbare Wirkung des thyreotropen Stoffes auf das Schilddrüsenparenchym.

Nach EITEL, LOESER und KREBS<sup>5</sup> werden Schilddrüsenanschnitte in vitro durch Zusatz wirksamer Vorderlappen-Extrakte in ihrer Struktur ähnlich verändert wie die Schilddrüse in situ. Nach DEMUTH<sup>6</sup> ist an überlebend gezüchtetem Schilddrüsenngewebe keine Wirkung festzustellen.

*Exophthalmus.* Wenn bei jungen Meerschweinchen einige Zeit lang thyreotroper Extrakt des Hypophysenvorderlappens injiziert wird, so bildet sich bei einem Teil der Tiere ein Exophthalmus aus, der wieder verschwindet, sobald eine starke Gewichtsabnahme einsetzt<sup>7</sup>. Nach MARINE und ROSEN<sup>8</sup> ist die Möglichkeit, durch die auf die Schilddrüse wirkenden Extrakte des Vorderlappens einen Exophthalmus zu erzeugen, am *schilddrüsenlosen* Meerschweinchen *nicht* aufgehoben; sondern das Auftreten des Exophthalmus wird durch die Entfernung der Schilddrüse begünstigt.

*Vorkommen der thyreotropen Substanz.* Mit Hilfe der histologischen Reaktion, welche an der Schilddrüse des jungen Meerschweinchen nach Transplantation von Vorderlappen oder nach parenteraler Zufuhr von Lösungen, welche die wirksame Substanz enthalten, besonders deutlich

<sup>1</sup> ARON, M., u. W. DOBRZANIECKI: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 1323 (1930).

<sup>2</sup> KRAVER, O.: Arch. f. exper. Path. **171**, 473 (1933).

<sup>3</sup> HINSCHBERGER, G.: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 234 (1931).

<sup>4</sup> HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: Rev. Soc. argent. Biol. **8**, 130 (1932).

<sup>5</sup> EITEL, H., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1933**, 615.

<sup>6</sup> DEMUTH, F.: Arch. exper. Zellforsch. **13**, 329 (1932).

<sup>7</sup> LOEB, L., u. H. FRIEDMAN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 648 (1931/32).

<sup>8</sup> MARINE, D., u. S. H. ROSEN: Ebenda **30**, 901 (1933).

auftritt, ist der Versuch gemacht worden, die Physiologie des thyreotropen Stoffes der Hypophyse zu untersuchen. Der Gehalt an wirksamer Substanz schwankt bei den verschiedenen Säugetierarten; z. B. hat die Pars anterior der Rattenhypophyse eine erheblich stärkere Wirkung als der Vorderlappen der Meerschweinchen- oder Kaninchenhypophyse, wenn gleiche Gewichtsmengen der Drüse auf Meerschweinchen transplantiert werden<sup>1</sup>. Jahreszeitliche Schwankungen konnten nicht gefunden werden<sup>2</sup>. Ein Einfluß der Schilddrüsenentfernung ließ sich nicht erkennen<sup>3</sup>. Nach KUSCHINSKY wird der Gehalt an thyreotroper Substanz in der Rattenhypophyse durch Thyroxinjektionen vermindert. Zufuhr von Jodsalz scheint dagegen die Wirksamkeit der Rattenhypophyse zu steigern.

Die auf die Schilddrüse wirkende Substanz ist außer im Vorderlappen der Hypophyse bisher mit Sicherheit im Organismus der Tiere nirgends gefunden worden<sup>4</sup>. Es ist fraglich, ob unter physiologischen Bedingungen eine Ausscheidung durch die Niere erfolgt. Mit dem Urin von Meerschweinchen, denen auf einmal große Mengen wirksamer Extrakte injiziert worden waren, hat sich nur eine schwache histologische Schilddrüsenreaktion erzielen lassen, wenn die Urinportion vom ersten Tag nach der Extraktinjektion bei jungen Meerschweinchen wieder parenteral zugeführt wurde<sup>5</sup>.

#### b) Hypophysenhinterlappen.

Es ist nichts darüber bekannt, ob der Hypophysenhinterlappenmangel einen Einfluß auf die Schilddrüsensekretion hat.

Der Mangel an Schilddrüsenhormon nach der Schilddrüsenentfernung bewirkt zwar erhebliche histologische Veränderungen im Mittel- und Neuralisteil der Hypophyse<sup>6</sup>, er ist aber ohne Einfluß auf den Gehalt dieser Teile an uterusregender Substanz. Die Schilddrüsenverfütterung führt dagegen zu einer Verarmung an uterusregender Substanz<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> LOEB, L.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 642, 1128 (1931/32). — Endocrinology 16, 129 (1932).

<sup>2</sup> BYARS, L. T., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 797 (1931/32).

<sup>3</sup> HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 111, 830 (1932). — KUSCHINSKY, G.: Arch. f. exper. Path. 170, 510 (1932).

<sup>4</sup> ARON, M., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 103, 702 (1930); 105, 585 (1930); 106, 607, 609 (1931); 109, 218 (1932); 113, 443 (1933). — Presse méd. 1932, 1981. — Siehe dagegen DEL CASTILLO, E. B., u. A. MAGDALENA: C. r. Soc. Biol. Paris 108, 280, 917 (1931). — Ders.: Ebenda 111, 461 (1932). — KROGH, M., u. H. OKKELS: Ebenda 113, 635 (1933). — Acta path. scand. (Københ.) 10, 126 (1933).

<sup>5</sup> KROGH, M., u. H. OKKELS: C. r. Soc. Biol. Paris 113, 638 (1933). — SMITH, M. G., u. E. MOORE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 735 (1933).

<sup>6</sup> Bd. I, S. 175.

<sup>7</sup> Bd. I, S. 175 Note 2.

Nach CLARK<sup>1</sup> wird der Kreislaufapparat schilddrüsengefütterter Kaninchen sehr viel empfindlicher für die Wirkungen der blutdrucksteigernden Hinterlappensubstanz: Mengen, die im Normalzustand ohne weiteres vertragen werden, wirken tödlich. APPEL<sup>2</sup> gibt an, daß diese Steigerung der Empfindlichkeit nicht eintritt, wenn die Tiere durch wiederholte Injektion von *Thyroxin* hyperthyreotisch gemacht werden.

Nach BOË<sup>3</sup> schwächt die Schilddrüsenzufuhr bei Kaninchen die antagonistische Wirkung ab, welche die Hinterlappenauszüge gegen die Adrenalinblutzuckererhöhung entfalten; Schilddrüsenmangel fördert sie. Die Blutzuckererhöhung, welche durch Injektion der gefäßwirksamen Substanz des Hypophysenhinterlappens verursacht werden kann, ist am hyperthyreotischen Kaninchen abgeschwächt<sup>4</sup>.

Zufuhr von Extrakt des Hypophysenhinterlappens beim Menschen verstärkt nach MCKINLAY<sup>5</sup> die Stoffwechselwirkung des Thyroxins.

Zufuhr von Hypophysenhinterlappen-Extrakt ist ohne Einfluß auf die histologische Struktur der Schilddrüse der Kaulquappen<sup>6</sup> und der Kröte<sup>7</sup>. ROHRER<sup>8</sup> gibt an, daß Hinterlappenauszug die Wirkung der Schilddrüse auf die Kaulquappenmetamorphose begünstigt. Beim Axolotl ist nach SPAUL<sup>9</sup> eher eine Hemmung der Metamorphose zu beobachten.

Während der durch Schilddrüsenstoffe beschleunigten Metamorphose der Froschlarven ist an der Pars neuralis der Hypophyse keine Veränderung der histologischen Struktur festzustellen<sup>10</sup>.

### c) Ovar.

Im ersten Band S. 49 wurde berichtet<sup>11</sup>, daß die Schilddrüsenentfernung und die Schilddrüsenverfütterung bei *Batrachierlarven* auf die Ausbildung der Eierstöcke einen sehr geringen Einfluß haben.

Bei *Vögeln*<sup>12</sup> fördern kleine Mengen (unter 0,05 g trockene Schilddrüse) täglich verfütterter Schilddrüse die Eireifung, große Mengen (0,2 g täglich) wirken hemmend auf sie und schädigen die Dotterausbildung.

<sup>1</sup> CLARK, G. A.: J. of Physiol. **68**, 167 (1929).

<sup>2</sup> APPEL, S.: Arch. f. exper. Path. **168**, 726 (1932).

<sup>3</sup> BOË, G.: Biochem. Z. **64**, 450 (1914).

<sup>4</sup> THADDEA, S., u. A. WALY: Arch. f. exper. Path. **172**, 535 (1933).

<sup>5</sup> MCKINLAY, C. A.: Arch. int. Med. **28**, 703 (1921).

<sup>6</sup> CLEMENTS, D. I.: J. roy. microsc. Soc. III. s. **52**, 138 (1932).

<sup>7</sup> MAGDALENA, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 489 (1933).

<sup>8</sup> ROHRER, nach GESSNER, W.: Z. Biol. **86**, 67 (1927).

<sup>9</sup> SPAUL, E. A.: J. of exper. Biol. **7**, 49 (1930).

<sup>10</sup> CLEMENTS.

<sup>11</sup> Siehe auch HOSKINS, E. R., u. M. M. HOSKINS: J. of exper. Zool. **29**, 1 (1919). — SCHULZE, W.: Arch. mikrosk. Anat. **101**, 373 (1924).

<sup>12</sup> Lit. Bd. I, S. 49 Note 4 u. 5; Bd. II S. 100. — ZAWADOWSKY, B. M.: Arch. Entw.mechan. **107**, 329 (1926). — Ders. u. Mitarb.: Ebenda **113**, 419 (1928).



Die Keimdrüsenentwicklung von Hühnerembryonen wird durch die Einspritzung von Thyroxin in die Lufthöhle des Eies nicht beeinflusst; es tritt keine Geschlechtsumstimmung ein<sup>1</sup>.

Über den Jodgehalt<sup>2</sup> der Ovarien des Vogels liegen nur wenige Angaben vor; er scheint gering zu sein. Nach Zufuhr von Schilddrüsenstoffen steigt der Jodgehalt des Eidotters an; es kommt zu einer deutlichen Hormonspeicherung<sup>3</sup>.

Bei thyreidektomierten *Säugetieren* bleiben die Eierstöcke oft mangelhaft entwickelt und infantil, wenn die Schilddrüse in der Jugend entfernt wird<sup>4</sup>. Doch kann bei in der Jugend thyreidektomierten Schweinen die Brunst auftreten<sup>5</sup>.

Nach der Schilddrüsenverfütterung oder nach wiederholten Thyroxininjektionen treten bei Ratten zwischen den Brunstperioden<sup>6</sup> längere Pausen auf; die Wirkung zugeführten Ovarialhormons ist abgeschwächt<sup>7</sup>. Die Schilddrüsenhormonzufuhr hat sehr oft bei bestehender Schwangerschaft den vorzeitigen Tod der Früchte zur Folge<sup>8</sup>.

Die Zufuhr von Brunsthormon war beim jungen Hunde („Oestrin“)<sup>9</sup>

<sup>1</sup> GREENWOOD, A. W., u. A. C. CHAUDHURI: Brit. J. exper. Biol. 5, 378 (1928).

<sup>2</sup> CRUICKSHANK, E. M.: Biochemic. J. 23, 1044 (1929). — ASIMOFF, G., u. Mitarb.: Z. exper. Med. 76, 409 (1931).

<sup>3</sup> ZAWADOWSKY, B. M., u. Mitarb.: Arch. Entw.mechan. 109, 210, 238 (1927). — ASIMOFF u. Mitarb.

<sup>4</sup> Lit. Bd. I, S. 49 Note 7, S. 50 Note 1. — Siehe auch TRAUTMANN, A.: Pflügers Arch. 177, 239 (1919). — ABDERHALDEN, E.: Ebenda 208, 476 (1925). — MINOWADA, M.: Acta dermat. (Kioto) 12, 189 (1928). — SUZUE, K., u. N. MUROHARA: Trans. jap. path. Soc. 19, 80 (1929). — ATO, N.: Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol. 5, 121 (1931). — BOCKELMANN, O., u. W. SCHERINGER: Arch. Gyn. 151, 190 (1932).

<sup>5</sup> PALMER, C. C.: Amer. J. Physiol. 42, 577 (1917). — Siehe auch LOESER, A.: Arch. f. exper. Path. 164, 579 (1932).

<sup>6</sup> Lit. Bd. I, S. 49 Note 2. — LEE, M. O.: Amer. J. Physiol. 72, 226 (1925). — REISS, M., u. Ct. PERÉNY: Endokrinol. 2, 181 (1928). — SUZUE u. MUROHARA. — DULZETTO, F.: Arch. di Biol. (Pisa) 40, 227 (1930). — ABELIN, I., u. E. WIEDMER: Arch. f. exper. Path. 166, 584 (1932). — RICHTER, C. P.: Endocrinology 17, 73 (1933). — HORN, W. M. VAN: Ebenda 152, u. a.

<sup>7</sup> REISS u. PERÉNY. — VAN HORN.

<sup>8</sup> Lit. Bd. I, S. 49 Note 3. — Siehe auch TREUPEL, G.: Münch. med. Wschr. 1896, 885. — ETIENNE, G., u. A. REMY: C. r. Soc. Biol. Paris 72, 196 (1912). — MOSBACHER, E.: Z. Geburtsh. 75, 362 (1913). — GUDERNATSCH, J. F.: Amer. J. Physiol. 36, 370 (1915). — HAMMETT, F. S.: J. metabol. Res. 2, 417 (1922). — KUNDE, M. M., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 88, 747 (1929). — LINTVAREVA, N. O.: Trans. Lab. exper. Biol. Zoopark (Moscow) 5, 119 (1929). — WEICHERT, CH. K.: Physiol. Zool. 3, 461 (1930). — TERAU, T.: Nagas. Igakk. Zass. 9, 1126 (1931). — SCHULZE, H.: Beitr. path. Anat. 90, 142 (1932). — BARNES, B. O.: Amer. J. Physiol. 103, 699 (1933).

<sup>9</sup> KUNDE, M. M., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 96, 677 (1931).

und bei normalen und kastrierten Ratten („Folliculin“)<sup>1</sup> ohne sicheren Einfluß auf die histologische Struktur der Schilddrüse.

Prolan (die dem Vorderlappensexualhormon ähnliche Substanz aus Schwangerenharn und aus Placenta) verursacht bei weiblichen jungen Ratten eine Zunahme des Schilddrüsengewichtes auf das Doppelte bis Dreifache des Gewichtes der Schilddrüsen von Kontrolltieren, wenn es längere Zeit, z. B. vom 40.—80. Lebenstage zugeführt wird; gleichzeitig kommt es zu einer Vergrößerung des Vorderlappens und des Ovars. Da bei männlichen und bei hypophysectomierten weiblichen Tieren keine Schilddrüsenveränderung bei der gleichen Behandlung festgestellt werden kann, so handelt es sich nicht um eine direkte Wirkung des Prolans auf die Thyreoidea<sup>2</sup>. Weitgehend gereinigte Sexualhormonpräparate des Vorderlappens haben, wie S. 201 erwähnt wurde, keine thyreotrope Wirksamkeit.

Die Tatsache, daß die Ovarentfernung häufig Schilddrüsenveränderungen erzeugt<sup>3</sup>, — bei Vögeln wurde Vermehrung des Kolloids, bei Säugetieren Hyperplasie, aber auch Gewichtsabnahme beobachtet — darf nicht als Ausdruck des Fortfalles einer vom Eierstock ausgehenden Hemmung der Schilddrüsenfunktion gedeutet werden. Denn die Eierstockentfernung hat keine Stoffwechselsteigerung zur Folge<sup>4</sup>.

Die Eierstockentfernung hat bei Mäusen keinen Einfluß auf die Stärke der stoffwechselsteigernden Wirkung des Thyroxins<sup>5</sup>.

Die Schwangerschaftshyperplasie der Schilddrüse verläuft ohne sichere Mehrsekretion; der Grundumsatz ist in der Schwangerschaft nicht regelmäßig über das Maß erhöht, das dem Gewichtszuwachs und der Steigerung der Atemtiefe entspricht<sup>6</sup>. Schwangere Tiere reagieren auf Zufuhr des Schilddrüsenhormons mit einer besonders starken Stoffwechselerhöhung<sup>7</sup>. Über den Einfluß der Schwangerschaft auf den Gesamtjodgehalt der Schilddrüse gehen die Angaben sehr auseinander<sup>8</sup>.

Während der Menstruation tritt nach manchen Beobachtern<sup>9</sup> eine Schwellung der Schilddrüse ein. Vielleicht hängt die geringe Schwan-

<sup>1</sup> MONTPELLIER, J., u. L. CHIAPPONI: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 375 (1930).

<sup>2</sup> COLLIP, J. B., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 590 (1933). — Virchows Arch. **290**, 23 (1933).

<sup>3</sup> Bd. I, S. 48 Note 2. — Siehe auch DEMEL, R., u. Mitarb.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36**, 306 (1926). — OORDT, G. J. VAN, u. C. J. J. VAN DER MAAS: Arch. Entw.mechan. **115**, 651 (1929). — SAITO, T.: Fol. endocrin. jap. **6**, 13 (1930). — BENAZZI, M.: Boll. Soc. Biol. sper. **4**, 679 (1929); **7**, 1086 (1932). — ANDERSEN, D. H., u. H. S. KENNEDY: J. of Physiol. **79**, 1 (1933).

<sup>4</sup> Bd. I, S. 16.

<sup>5</sup> SCHOELLER, W., u. M. GEHRKE: Klin. Wschr. **1927**, 1938. — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. **68**, 1 (1929).

<sup>6</sup> Bd. I, S. II. — Siehe auch STEWART, J. D., u. F. R. MENNE: Endocrinology **17**, 93 (1933) (Kaninchen). — NIEDERWIESER, V.: Mschr. Geburtsh. **90**, 401 (1932) (Mensch).

<sup>7</sup> ABDERHALDEN u. WERTHEIMER.

<sup>8</sup> Siehe WEGELIN, C.: Handb. spez. path. Anat. Hist. **8**, 60 (1926).

<sup>9</sup> WEGELIN.

kung der Stoffwechselforgänge, die nach einigen Autoren im Verlauf eines ovariellen Zyklus festzustellen ist<sup>1</sup>, mit einer den Zyklen parallel gehenden Schwankung der Schilddrüsensekretion zusammen.

Über die Wirkungen der Hyperthyreose und der Hypothyreose auf die Funktion des Eierstockes der Frau wurde Bd. 1, S. 48 berichtet.

Das Ovar ist ein relativ jodreiches Organ. Da die Ovarverfütterung die Kaulquappenmetamorphose fördert<sup>2</sup>, erscheint es nicht unwahrscheinlich, daß das Ovar das Jod zum Teil in Form des Schilddrüsenhormons enthält.

Nach KRJLOW und STERNBERG<sup>3</sup> sind die Follikel der Schilddrüse des weiblichen Kaninchens unmittelbar nach der Begattung klein und kolloidarm; das Kolloid ist schwerer färbbar; die Follikelepithelien sind kubisch.

#### d) Hoden.

Aus dem im ersten Band S. 80—82 gemachten Angaben folgt, daß die Entwicklung und innersekretorische Leistung des Hodens von der Schilddrüse abhängig ist. Die dort wiedergegebenen wichtigeren Feststellungen waren folgende:

Bei *Amphibien* entwickeln sich die Hoden bis zur völligen Reife, auch dann, wenn die Schilddrüse in frühem Larvenstadium entfernt worden war<sup>4</sup> und dadurch die Umwandlung zum Landtier verhindert wurde. Die Schilddrüsenverfütterung<sup>5</sup> ist nach einigen Untersuchern ohne Wirkung auf die Größe des Amphibienlarvenhodens; andere Untersucher beobachteten eine Hemmung der Hodenentwicklung.

Bei *Vögeln*<sup>6</sup> wird durch Schilddrüsenverfütterung die Hodenentwicklung in der präpuberalen Zeit gefördert. Nach der Geschlechtsreife bewirkt sie eine Hodenverkleinerung. Daß nach der Zufuhr von viel Schilddrüsensubstanz oder Thyroxin die nach der hierdurch bewirkten Mauserung sich ausbildenden Federn männlicher Vögel der Form und Farbe der Federn des weiblichen Geschlechtes ähnlich werden, und daß das Gefieder hennenfiedriger Hähne nach der Schilddrüsenentfernung hahnenfiedrig wird, wurde Bd. 2 S. 99 und 101 und Bd. 1 S. 81 erwähnt.

Thyroxineinspritzung in die Lufthöhle seit drei Tagen bebrüteter

<sup>1</sup> Bd. 1, S. 8, 9.

<sup>2</sup> WAGNER, K.: Arch. Entw.mechan. **97**, 386 (1923). — MOSCHINI, G.: Endokrinol. **3**, 28 (1929).

<sup>3</sup> KRJLOW, L. N., u. A. J. STERNBERG: Endokrinol. **10**, 37 (1932).

<sup>4</sup> Lit. Bd. 1, S. 81 Note 3. — Siehe auch SCHULZE, W.: Arch. mikrosk. Anat. **101**, 373 (1924).

<sup>5</sup> Lit. Bd. 1, S. 81 Note 4. — Siehe auch COURRIER, R.: Rev. franç. Endocrin. **6**, 10 (1926).

<sup>6</sup> Lit. Bd. 1, S. 81 Note 5. — Siehe auch ZAWADOWSKY, B. M.: Arch. Entw.mechan. **107**, 329 (1926).

Hühnereier läßt die Keimdrüsenentwicklung des Embryo unbeeinflußt<sup>1</sup>. Die Schilddrüsen der in der Jugend kastrierten Hähnen bleiben sehr stark im Wachstum zurück; ihr Gewicht beträgt im Durchschnitt nur 0,0087% des Körpergewichtes gegenüber 0,0265% bei den normalen Kontrolltieren<sup>2</sup>.

Der Hoden der *Säugetiere* wird nach der Schilddrüsenentfernung<sup>3</sup> meist mangelhaft entwickelt, so daß keine Spermatogenese eintritt, — aber es sind auch Beobachtungen<sup>4</sup> veröffentlicht worden, nach denen die Hodenentwicklung und die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale früh thyreoidektomierter Tiere normal vor sich geht.

Die Schilddrüsenhormonzufuhr<sup>5</sup> hat nur dann eine schädigende Wirkung auf das Hodengewebe, wenn sie zur Abmagerung führt. Bei jugendlichen Tieren fördert sie den Eintritt der Geschlechtsreife nicht, obwohl das Gewicht des Hodens bei Ratten, die mit kleinen Gaben von Schilddrüse gefüttert wurden, etwas vermehrt wird<sup>6</sup>.

Die Hodenentfernung hemmt bei Stieren und Hengsten die Entwicklung der Schilddrüse so stark, daß sie nur  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{2}{3}$  des normalen Gewichtes hat<sup>7</sup>. Bei Mäusen<sup>8</sup> bewirkt die Exstirpation des Hodens eine erhebliche Herabsetzung der Thyroxinstoffwechselwirkung.

Dafür, daß das Hodenhormon die Schilddrüsensekretion fördert, spricht die Beobachtung, daß die Hodenentfernung bei thyreoidektomierten Hunden und Kaninchen nicht mehr wie bei normalen Tieren stoffwechselsenkend wirkt<sup>9</sup>. (Nach KAIWA<sup>10</sup> wird der Stoffwechsel jedoch auch beim schilddrüsenlosen Kaninchen durch die Kastration noch weiter gesenkt.)

Bei den an Myxödem erkrankten *Männern* ist der Hoden oft unterentwickelt, die Spermatogenese ist vermindert, der Geschlechtstrieb

<sup>1</sup> GREENWOOD, A. W., u. A. C. CHAUDHURI: Brit. J. exper. Biol. 5, 378 (1928).

<sup>2</sup> JUHN, M., u. J. B. MITCHELL JR.: Amer. J. Physiol. 88, 177 (1929).

<sup>3</sup> Lit. Bd. I, S. 81 Note 2.

<sup>4</sup> PALMER, C. C.: Amer. J. Physiol. 42, 572 (1917). — HUG, E.: C. r. Soc. Biol. Paris 85, 953 (1921).

<sup>5</sup> COURRIER, a. a. O. — MONTEROSSO, nach COURRIER. — ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. 208, 476 (1925). — MATSUMOTO, S.: Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol. 2, 119 (1928). — SIDKI, Y.: J. of Physiol. 75, 30 P. (1932). — SCHULZE, H.: Beitr. path. Anat. 90, 142 (1932).

<sup>6</sup> HOSKINS, E. R.: J. of exper. Zool. 21, 295 (1916). — HERRING, P. T.: Arch. exper. Physiol. 11, 231 (1917).

<sup>7</sup> MERESHJEWSKY, nach KORENTSCHEWSKY, W. G.: Z. exper. Path. u. Ther. 16, 68 (1914). — Weitere Lit. bei WEGELIN, C.: Handb. spez. path. Anat. Hist. 8, 58 (1926). — ANDERSEN u. KENNEDY.

<sup>8</sup> SCHOELLER, W., u. M. GEHRKE: Klin. Wschr. 1927, 1938.

<sup>9</sup> KORENTSCHEWSKY a. a. O. und Biochemic. J. 22, 491 (1922). — Siehe auch Ders. u. M. CARR: Biochemic. J. 19, 773 (1915).

<sup>10</sup> KAIWA, T.: Tohoku J. exper. Med. 19, 440 (1932).

verringert. Kretins haben meist sehr atrophische Hoden, doch kann eine spärliche Spermatogenese erhalten bleiben<sup>1</sup>.

Bei Morbus Basedow<sup>2</sup> treten Hodenveränderungen nicht regelmäßig ein.

#### e) Nebenschilddrüsen.

Die alte Annahme naher funktioneller Beziehungen zwischen den Nebenschilddrüsen, die man eine Zeitlang für Reste embryonalen Schilddrüsen­gewebes hielt, und der Schilddrüse wird wohl von niemandem mehr aufrecht erhalten. Im besonderen wird eine Umbildung des Nebenschilddrüsen­gewebes in Schilddrüsen­gewebe nach Schilddrüsen­entfernung nicht mehr für möglich gehalten; auch VINCENT, der früher für diese Annahme eintrat, lehnt neuerdings eine derartige Struktur- und Funktionsumwandlung ab<sup>3</sup>. Die Mehrzahl der Untersucher ist der Ansicht, daß die Schilddrüsen­entfernung ohne jeden wesentlichen Ein­fluß auf die Nebenschilddrüsen­histologie ist. Hierfür sprechen auch die Befunde bei Athyreose und Kretinismus des Menschen: Die Nebenschilddrüsen sind normal ausgebildet<sup>4</sup>. Daß die Funktion der Nebenschilddrüsen durch die Schilddrüsen­entfernung nicht wesentlich beeinflußt wird, beweist der geringe Einfluß der Thyreoidektomie auf den Kalkgehalt des Blutes (siehe S. 152 und Abb. 38 S. 249).

Die Mitentfernung der Schilddrüse mildert die nach der Entfernung der Nebenschilddrüsen auftretenden tetanischen Erscheinungen<sup>5</sup>; nicht selten hat sie zur Folge, daß gar keine Tetanie auftritt, auch dann nicht, wenn kein akzessorisches Nebenschilddrüsen­gewebe zu finden ist. Diese Tatsache ist wohl so zu erklären, daß das Zentralnervensystem bei träge verlaufenden Oxydationen gegen den der Nebenschilddrüsen­entfernung folgenden Kalkmangel weniger empfindlich ist. *Irgendein sicherer Hinweis auf vicariierendes Eintreten der Nebenschilddrüsen bei Schilddrüsen­ausfall ist nicht erbracht worden.*

In der Zeit, ehe noch die Nebenschilddrüsen entdeckt waren, und ihre Funktion als von der der Schilddrüse verschieden erkannt worden war, wurde sehr häufig die Wirkung der Schilddrüsenzufuhr auf den Ablauf der tetanischen Erscheinungen untersucht, von denen wir heute wissen, daß sie auf dem Epithelkörperausfall beruhen. Häufig findet sich die Angabe, daß die Tetanie durch Schilddrüsen- oder Jodothyrin­zufuhr gebessert wird<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> WEGELIN a. a. O. S. 361, 461.

<sup>2</sup> WEGELIN S. 390.

<sup>3</sup> VINCENT, SW., u. J. S. ARNASON: *Endocrinology* 4, 199 (1920). — Näheres hierzu bei WEGELIN, C.: *Handb. spez. path. Anat. Hist.* 8, 54, 385 (1926). — HERXHEIMER, G.: *Ebenda* 639. — TANBERG, A.: *J. of exper. Med.* 24, 547 (1915).

<sup>4</sup> WEGELIN a. a. O. 358, 458.

<sup>5</sup> Siehe auch bei HERXHEIMER a. a. O. — VINCENT u. ARNASON.

<sup>6</sup> Siehe z. B. GLEY, E.: *C. r. Soc. Biol. Paris* 43, 250 (1891). — LANZ, O.:

Da die Zufuhr von Schilddrüsenhormon eine Mobilisation von Gewebescalcium bewirkt, die zu einer Erhöhung des Blutcalciumgehaltes führen kann (siehe S. 153), hat die antagonistische Wirkung dieser Zufuhr auf die Erscheinungen der parathyreopriven Tetanie nichts Überraschendes, und sie *beweist in keiner Weise einen allgemeinen Antagonismus dieser beiden innersekretorischen Organe.*

Bei Ratten kann nach länger anhaltender Verfütterung von Schilddrüse eine Tetanie auftreten; CAMERON und CARMICHAEL<sup>1</sup> nehmen an, daß diese Tetanie die Folge einer Schädigung der Nebenschilddrüsen sei. Nach KOJIMA<sup>2</sup> wird das Parathyreoidgewebe der Ratten nach Schilddrüsenverfütterung ödematös.

Die Nebenschilddrüsenentfernung hat in der ersten Zeit keinen Einfluß auf den Aufbau der Schilddrüse<sup>3</sup>. Sie verhindert aber die nach Fleischnahrung bei Ratten und Katzen sonst auftretende Schilddrüsenhyperplasie<sup>4</sup>. BLUM<sup>5</sup> beobachtete bei chronischer Nebenschilddrüseninsuffizienz eine Kolloidverarmung der Schilddrüse und Veränderungen am Epithel. KOJIMA<sup>6</sup> beobachtete Schilddrüsenödem.

Hiernach scheint der Mangel des Nebenschilddrüsenhormons die Funktion der Schilddrüse zu schädigen; welche Folgen diese Schädigung für den Organismus hat, ist aber nicht näher zu umschreiben.

#### f) Nebennierenrinde.

Die Frage, welchen Einfluß der Schilddrüsenausfall auf die Ausbildung der Nebennierenrinde hat, wird verschieden beantwortet<sup>7</sup>. Über

Dtsch. med. Wschr. 1895, 597. — HOFMEISTER, F.: Dtsch. med. Wschr. 1896, 354. — BAUMANN, E., u. E. GOLDMANN: Münch. med. Wschr. 1896, 1153. — IRSAI, A.: Ebenda 1249 (Lit.). — ENDERLEN, E., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 3, 474 (1898). — BLUM, F.: Virchows Arch. 158, 495 (1899). — Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1925. — BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl., 1 (1916). — DRAGSTEDT, L. R.: Amer. J. Physiol. 72, 205 (1925). KUNDE, M. M., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 96, 45 (1931).

<sup>1</sup> CAMERON, A. T., u. J. CARMICHAEL: Trans. roy. Soc. Canada 19, 53 (1925); 20, 1, 307 (1926); 23, 169 (1929).

<sup>2</sup> KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. 11, 339 (1917).

<sup>3</sup> TANBERG, A.: J. of exper. Med. 24, 547 (1915). — Siehe auch WEGELIN a. a. O. 54. — HERXHEIMER a. a. O. 639.

<sup>4</sup> TANBERG.

<sup>5</sup> BLUM.

<sup>6</sup> KOJIMA a. a. O. 319.

<sup>7</sup> Bd. I, S. 207 Note 6. — Siehe auch HOFMEISTER, F.: Beitr. klin. Chir. 11, 441 (1894). — ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. 208, 476(1925). — GOLDBERG, S. A.: Quart. J. exper. Physiol. 17, 15 (1917). — MINOWADA, M.: Acta dermat. (Kioto) 12, 189 (1928). — KEDROWSKY, W. J., u. M. L. BIRJUKOFF: Endokrinol. 5, 116 (1929). — WEGELIN, C.: Handb. spez. path. Anat. Hist. 8, 360, 460 (1929). — DIETRICH, A., u. H. SIEGMUND: Ebenda 1015. — SUN, T. P.: J. Morph. a. Physiol. 48, 45 (1929).

die Folgen des Mangels an Schilddrüsenhormon für die Nebennierenrindenfunktion ist nichts Sicheres bekannt; die Überlebenszeit nach Nebennierenentfernung wird durch Schilddrüsenmangel nicht eindeutig verändert<sup>1</sup>.

Die Verfütterung von Schilddrüse oder die Einspritzung von Thyroxin bewirkt nach übereinstimmenden Angaben vieler Untersucher<sup>2</sup> eine Vergrößerung der Nebennierenrinde, die über 40% betragen kann. Ob mit dieser Rindenhyperplasie, die durch Entnervung der Nebennieren nicht verhindert wird, eine Steigerung der innersekretorischen Leistung einhergeht, ist unbekannt. Die Schilddrüsenzufuhr verstärkt die Erscheinungen des Ausfalles der Nebennierenrinde<sup>3</sup>.

Bei Morbus Basedow findet man oft eine Unterentwicklung von Rindengewebe<sup>4</sup>.

Bei Ratten treten schon innerhalb von 20 Stunden nach der Nebennierenexstirpation histologische Veränderungen in der Schilddrüse ein<sup>5</sup>. Das Epithel wird hoch, das Kolloid färbt sich weniger. Später ist eine Epithelhyperplasie mit Kolloidschwund festzustellen. Nach Schädigung und Entfernung der Nebennieren bei Hunden konnte MAHORNER<sup>6</sup> keine sichere Veränderung der histologischen Struktur der Schilddrüse feststellen. Bei normalen und schilddrüsenlosen Katzen senkt die Nebennieren-Extirpation den Stoffwechsel in gleicher Weise<sup>7</sup>.

Zufuhr von Extrakt der Nebennierenrinde steigert bei einem Teil solcher nebennierenloser Tiere den Stoffwechsel. Dieser Stoffwechselanstieg ist nicht abhängig vom Vorhandensein der Schilddrüse<sup>8</sup>. Nach CAMERON<sup>9</sup> schwächt die Verfütterung von Nebennierenrinde die gewichtsvermindernde Wirkung der Schilddrüsenzufuhr ab.

Die Zufuhr von Nebennierenrinde scheint bei Kaulquappen eine

<sup>1</sup> Bd. I, S. 208 Note 1.

<sup>2</sup> Bd. I, S. 207 Note 3, 4, 5. — HERRING, P. T.: *Quart. J. exper. Physiol.* **11**, 47, 231 (1917); **12**, 115 (1920). — *Endocrinology* **4**, 577 (1920). — HOSKINS, E. R.: *J. of exper. Zool.* **21**, 295 (1916). — CAMERON, A. T., u. J. CARMICHAEL: *J. of biol. Chem.* **45**, 97 (1920/21); **46**, 35 (1921). — *Amer. J. Physiol.* **58**, 1 (1921—22). — Ders. u. F. A. SEDZIAK: *Ebenda* **7**. — SQUIER, TH. L., u. P. G. GRABFIELD: *Endocrinology* **6**, 85 (1922). — PRESTON, M. I.: *Endocrinology* **12**, 323 (1928). — Siehe auch WEGELIN, a. a. O. 1015, u. a.

<sup>3</sup> Bd. I, S. 208 Note 3.

<sup>4</sup> WEGELIN, a. a. O. 359. — DIETRICH u. SIEGMUND a. a. O. 1015.

<sup>5</sup> TSUJI, K.: *Acta Scholae med. Kioto* **5**, 329 (1923).

<sup>6</sup> MAHORNER, H. R.: *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* **30**, 770 (1933).

<sup>7</sup> WEBSTER, B., u. Mitarb.: *Ebenda* **28**, 1021 (1931). — Siehe auch MARINE, D., u. E. J. BAUMANN: *J. of metabol. Res.* **2**, 1 (1922). KAIWA, T.: *Tohoku J. exper. Med.* **19**, 96, 440 (1932).

<sup>8</sup> WEBSTER u. Mitarb.

<sup>9</sup> CAMERON, A. T.: *Quart. J. exper. Physiol.* 1923, Suppl. 78.

Entwicklungsbeschleunigung zu verursachen<sup>1</sup>. Wenn Axolotl fortgesetzt mit Nebennierenrinde gefüttert werden, oder wenn bei ihnen ein Stück der Nebennierenrinde vom Warmblüter implantiert wird, so wird nach ESKIN<sup>2</sup> die Metamorphose ausgelöst. Dabei verändert sich die Schilddrüsenstruktur; das Follikel epithel wird kubisch, das vorher homogene Kolloid wird wabig und verschwindet schließlich fast vollständig. Die Implantation von Nebennierenmark oder Muskel war wirkungslos.

#### g) Nebennierenmark.

Die Schilddrüsenentfernung hat keinen eindeutigen Einfluß auf den Adrenalinegehalt des Markes<sup>3</sup>. Bei thyreoidektomierten Tieren scheint die Adrenalinausschüttung bei der Insulinvergiftung vermindert zu sein<sup>4</sup>. Die Kohlenoxydvergiftung wirkt dagegen bei schilddrüsenlosen Hunden ebenso stark blutzuckersteigernd, vermutlich also auch adrenalin-ausschüttend, wie bei normalen Hunden<sup>5</sup>.

In vielen Arbeiten wird von einer Herabsetzung der Adrenalinwirkungen auf den Kreislauf und besonders auf den Kohlehydratstoffwechsel berichtet<sup>6</sup>. Von anderen Autoren aber wurde wieder jede Verminderung der Stärke der Adrenalinwirkung auf den Kreislauf und den Kohlehydratstoffwechsel vermißt<sup>7</sup>, so daß eine starke Herabsetzung der Adrenalinempfindlichkeit des sympathischen Systems bei Mangel an Schilddrüsenhormon nicht angenommen werden kann. Der überlebende Dünndarm schilddrüsenloser Kaninchen wird durch Adrenalin sogar nicht schwächer, sondern stärker gehemmt<sup>8</sup>.

Die Stoffwechselsteigerung nach Adrenalininjektion verläuft beim schilddrüsenlosen Kaninchen ähnlich wie beim normalen Tiere. Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches beginnt nur verzögert und ist von etwas kürzerer Dauer<sup>9</sup>.

Die Adrenalininfusion begünstigt beim schilddrüsenlosen oder beim

<sup>1</sup> DESSY, G.: Endokrinol. 7, 432 (1930). — OCCHIPINTI, G.: Scritti Biol. 5, 405 (1930).

<sup>2</sup> ESKIN, J. A.: Endokrinologie 11, 249 (1932).

<sup>3</sup> Bd. I, S. 334 Note 7. — HERRING, P. T.: Endocrinology 4, 577 (1920). — Siehe auch WEGELIN a. a. O. 360. — DIETRICH u. SIEGMUND a. a. O. 1015. — SUN.

<sup>4</sup> WICHELS, P., u. H. LAUBER: Klin. Wschr. 1929, 2146. — Siehe auch BRITTON, S. W., u. W. K. MYERS: Amer. J. Physiol. 84, 132 (1927).

<sup>5</sup> GEIGER, E.: Pflügers Arch. 202, 629 (1924).

<sup>6</sup> Bd. I, S. 336 Note 3. — Siehe auch HOLM, K., u. A. BORNSTEIN: Biochem. Z. 135, 582 (1923). — SCHLIEPHAKE, E.: Arch. f. exper. Path. 132, 349 (1928). — BURN, J. H., u. H. P. MARKS: J. of Physiol. 60, 131 (1925).

<sup>7</sup> Bd. I, S. 336 Note 4. — Siehe auch GEIGER. — BORNSTEIN, A.: Z. Neur. 128, 1 (1930). — ROTHSCHILD, M.: Z. exp. Med. 88, 33 (1933).

<sup>8</sup> TADA, S.: Tohoku J. exper. Med. 14, 400 (1929).

<sup>9</sup> MARINE, D., u. C. H. LENHART: Amer. J. Physiol. 54, 248 (1920).



hyperthyreotischen Kaninchen nicht mehr die Beseitigung des durch Muskelarbeit erhöhten Gehaltes an Milchsäure im Blute<sup>1</sup>.

Die Schilddrüsenverfütterung hat keinen eindeutigen Einfluß auf den Adrenalinvorrat der Nebennieren. Das histologische Bild<sup>2</sup> spricht für eine Verminderung des Adrenalingehaltes und der Adrenalinproduktion, wenn kleine Schilddrüsendosen über lange Zeit verabreicht werden, für eine Vermehrung der Adrenalinproduktion, wenn große Dosen innerhalb kurzer Zeit zugeführt werden.

Nach ZUNZ und LABARRE<sup>3</sup> kann auch die einmalige Injektion von Thyroxin oder Thyreoglobulin zu einer Steigerung der Adrenalinabgabe aus den Nebennieren führen.

Bei Morbus Basedow ist das Nebennierenmark oft hyperplastisch<sup>4</sup>.

Die Zufuhr von Schilddrüsenhormon bewirkt nicht, wie früher angenommen wurde, stets eine sofortige Sensibilisierung der sympathisch innervierten Organe für Adrenalin<sup>5</sup>. (Siehe S. 141.)

Es muß deshalb bezweifelt werden, ob der im ASHERSchen Institut ausgearbeitete pharmakologische Nachweis des Schilddrüsenhormons brauchbare Ergebnisse liefern kann. Nach ASHER und FLACK<sup>6</sup> soll die vermehrte Sekretion von Schilddrüsenhormon die Adrenalinblutdruckwirkung verstärken. EIGER<sup>7</sup> verwandte die Adrenalinempfindlichkeit der Gefäße durchströmter Froschbeine als Indikator für die Anwesenheit von Schilddrüsenhormon: Je höher dessen Konzentration in der Durchströmungsflüssigkeit, um so stärker soll nach EIGER die Adrenalin-gefäßverengung sein.

Während also die kurzfristige Einwirkung von Schilddrüsenhormon *keine* sichere Erregbarkeitssteigerung der sympathisch innervierten Organe bewirkt, kann nach langanhaltender Einwirkung die Adrenalinempfindlichkeit erhöht gefunden werden<sup>8</sup>, so an der Irismuskulatur und

<sup>1</sup> INAWASHIRO, T.: Tohoku J. exper. Med. **20**, 553 (1933).

<sup>2</sup> TATUM, A. T.: J. of exper. Med. **17**, 636 (1913). — CRAMER, W.: Fever, heat regulation usw., S. 104. London 1928.

<sup>3</sup> ZUNZ, E., u. J. LABARRE: Arch. internat. de Physiol. **35**, 286 (1932).

<sup>4</sup> Bd. I, S. 334 Note 7. — HERRING a. a. O. — WEGELIN a. a. O. 359. — DIETRICH u. SIEGMUND a. a. O. 1015. — CRAMER.

<sup>5</sup> Bd. I, S. 335 Note 2, 3 und S. 336 Note 3. — Siehe auch ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. **68**, 1 (1929). — TSUKAMOTO, R.: Biochem. Z. **145**, 116 (1924). — BOË, G.: Biochem. Z. **64**, 450 (1914). — ZIMMERMANN, F.: Biochem. Z. **206**, 369 (1929). — TUTAJEW, G. W.: Z. Biol. **91**, 496 (1931).

<sup>6</sup> ASHER, L., u. M. FLACK: Z. Biol. **55**, 83 (1911).

<sup>7</sup> EIGER, M.: Z. Biol. **67**, 253 (1917).

<sup>8</sup> Bd. I, S. 336 Note 1. — Siehe auch CHAMBERLAIN, B.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 459 (1929). — BLAU, N. F., u. H. McNAMARA: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 997 (1930). — KOBAYASHI, S., nach Ber. Physiol. **63**,

an den Blutgefäßen. Auch die Adrenalinhyperglykämie ist nach Schilddrüsenvorbehandlung oft eine stärkere<sup>1</sup>, wenn nicht bereits eine starke Glykogenverminderung der Leber der hyperthyreotischen Tiere eingetreten ist<sup>2</sup>. Von mehreren Untersuchern wird angegeben, daß nach länger anhaltender Schilddrüsenzufuhr die sog. LOEWISCHE Reaktion auftritt (= Pupillenerweiterung bei Eintropfen 1<sup>o</sup>/<sub>100</sub> Adrenalinlösung ins Auge)<sup>3</sup>, aber in den Versuchen von v. FÜRTH und SCHWARZ<sup>4</sup> blieb die LOEWISCHE Reaktion trotz stärkster Vergiftung mit Schilddrüsenstoffen bei Katzen und Hunden negativ.

An mit Thyroxin hyperthyreotisch gemachten Kaninchen konnten BERGWALL und KUSCHINSKY<sup>5</sup> eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit des Dilator pupillae gegenüber normalen Tieren feststellen, wenn die Adrenalinreaktion an nebennierenlosen Tieren geprüft wurde; nach diesen Versuchen ist anzunehmen, daß höherer Adrenalinegehalt im Blute des hyperthyreotischen Tieres die erhöhte Adrenalinempfindlichkeit des Dilator pupillae verdecken kann.

Bei hyperthyreotischen Menschen scheint sicherer als die LOEWISCHE Reaktion die sog. GOETSCHSCHE Reaktion<sup>6</sup> (= vermehrte Reaktion des Herzens und des Blutgefäßsystems auf Adrenalinzufuhr) zu sein, zumal wenn das Adrenalin intravenös injiziert wird.

Nicht alle sympathisch innervierten Organe werden nach länger anhaltender Schilddrüsenzufuhr adrenalinempfindlicher: Der Dünndarm hyperthyreotischer Kaninchen reagiert auf Adrenalin zum Teil ebenso wie der normaler Tiere oder viel schwächer<sup>7</sup>.

Adrenalineinspritzungen vermehren die Zahl der Mitosen in den Schilddrüsenepithelzellen<sup>8</sup>. Sie steigern nicht den mit der Präcipitin-

504 (1932). — TADA, S.: Tohoku J. exper. Med. **15**, 186 (1930). — LÜTOLF, W.: Z. Biol. **90**, 334 (1930). — LEWIS, J. K., u. D. MCEACHERN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 504 (1931). — Dagegen: MICULICICH, F. G.: Arch. f. exper. Path. **162**, 484 (1931).

<sup>1</sup> BURN u. MARKS. — ALTHAUSEN, T. L., u. E. THOENES: Arch. int. Med. **50**, 46 (1932).

<sup>2</sup> Siehe auch SILVER, S., u. E. MISLOWITZER: Z. exper. Med. **78**, 733 (1931). — ABBOTT, J., u. F. W. VAN BUSKIRK: Amer. J. med. Sci. **182**, 610 (1931). — ROTHSCHILD.

<sup>3</sup> EPPINGER, H., u. Mitarb.: Z. klin. Med. **66**, 1 (1908). — Ders. u. L. HESS: Ebenda **67**, 345 (1909). Siehe auch KOSTLIVY, S.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **21**, 671 (1915).

<sup>4</sup> FÜRTH, O. VON, u. K. SCHWARZ: Wien. Klin. Wschr. **1908**, 241. — Pflügers Arch. **124**, 113 (1908).

<sup>5</sup> BERGWALL, A., u. G. KUSCHINSKY: Arch. f. exp. Path. **162**, 169 (1931).

<sup>6</sup> GOETSCH, E.: N. Y. State J. Med. **18**, 259 (1918). — Endocrinology **4**, 389 (1920). — CSÉPAI, K., u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr. **1923**, 379. Siehe dagegen z. B. HINTON, J. W.: Amer. J. med. Sci. **180**, 681 (1930).

<sup>7</sup> TADA. — KOBAYASHI.

<sup>8</sup> NICHOLSON, F. M.: J. of exper. Med. **39**, 63 (1924).

reaktion gemessenen Thyreoglobulingehalt des Schilddrüsenvenenblutes<sup>1</sup>. KOJIMA gibt an, daß das Sekret in den Bläschen vermehrt gespeichert wird<sup>2</sup>. Aus diesen spärlichen Angaben ist nicht zu ersehen, wie Adrenalin die Schilddrüsenfunktion beeinflußt. Die Adrenalinstoffwechselsteigerung kommt nicht über eine Erhöhung der Hormonabgabe der Schilddrüse zustande<sup>3</sup>. Vielleicht ist die bei Kaulquappen nach Adrenalinwirkung gelegentlich zu beobachtende Beschleunigung der Metamorphose die Folge einer Förderung der Schilddrüsensekretion<sup>4</sup>. Aber nach ROHRER<sup>5</sup> begünstigt Adrenalin bei Kaulquappen auf eine nicht näher bekannte Weise die Metamorphosewirkung dargereicherter Schilddrüse.

h) Inselzellen des Pankreas siehe S. 430.

i) Thymus siehe S. 463.

k) Epiphyse siehe S. 477.

---

<sup>1</sup> HEKTOEN, L., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **81**, 661 (1927).

<sup>2</sup> KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. **11**, 339 (1917).

<sup>3</sup> Bd. I, S. 334 Note 5 u. 6.

<sup>4</sup> Bd. I, S. 334 Note 4.

<sup>5</sup> GESSNER, W.: Z. Biol. **86**, 67 (1927). — ROHRER bei GESSNER.

## Zweites Kapitel. Nebenschilddrüsen.

### I. Geschichte<sup>1</sup>.

Die Nebenschilddrüsen waren schon vor 1880 mehrmals beschrieben worden. In diesem Jahre widmete ihnen SANDSTRÖM<sup>2</sup> eine Monographie, in der er die Glandulae parathyroideae als embryonal gebliebenes Schilddrüsengewebe hinstellte. Die Physiologie beachtete diese Nebenschilddrüsen nicht, bis GLEY<sup>3</sup> 1891 ihre physiologische Bedeutung erkannte: Nur wenn er außer den Schilddrüsenlappen auch die getrennt von ihnen liegenden Glandulae parathyroideae entfernte, traten bei Kaninchen die für die Thyreoidektomie beim Fleischfresser so „typischen“ tetanischen Krämpfe auf. Auch GLEY schloß sich zunächst der Ansicht an, daß die Nebenschilddrüsen embryonal gebliebenes Schilddrüsengewebe darstellen.

Auf Grund embryologischer Studien erkannte KOHN<sup>4</sup>, daß die von MAURER<sup>5</sup> „Epithelkörperchen“ genannten Gebilde genetisch von der Schilddrüse abzutrennen sind, und er betonte, daß die Histologie der Epithelkörperchen mit der der Schilddrüse nicht identisch ist.

VASSALE und GENERALI<sup>6</sup> zeigten dann 1896, daß auch die physiologischen Funktionen von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen ganz verschiedene sind. Der Ausfall nur der letzteren war für das Auftreten der Tetanie bestimmend. Hiermit war eine Frage gelöst, zu deren Aufklärung eine Unsumme von Arbeit vergebens aufgewandt worden war.

### II. Vergleichende Anatomie, Entwicklungsgeschichte und Histologie der Nebenschilddrüsen<sup>7</sup>.

Das Gewebe der Parathyroideae oder Epithelkörperchen fehlt bei den Wirbellosen und bei den niederen Wirbeltieren<sup>8</sup>; bei Fischen ist es

<sup>1</sup> Näheres siehe bei BIEDL, A.: Inn. Sekr. 1, 83 (1916). — HERXHEIMER, G.: Handb. spez. path. Anat. Hist. 8, 548 (1926).

<sup>2</sup> SANDSTRÖM, I.: Upsala läkare forenings forhandl. 15, 441 (1880).

<sup>3</sup> GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris 43, 841, 843 (1891).

<sup>4</sup> KOHN, A.: Arch. mikrosk. Anat. 44, 366 (1894); 48, 398 (1896).

<sup>5</sup> MAURER, FR.: Gegenbaurs Jb. 67, 1 (1931).

<sup>6</sup> VASSALE, G., u. F. GENERALI: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 25, 459 (1896); 26, 61 (1896); 30, 49 (1898); 33, 154 (1900); 43, 177 (1905).

<sup>7</sup> Näheres bei BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl. 1, 57 (1916). — SHARPEY-

vielleicht bei Selachiern vorhanden, nicht dagegen bei den Knochenfischen; Amphibien — außer *Amblystoma* und *Necturus* —, Reptilien und alle Warmblüter besitzen dagegen Parathyreoidgewebe.

Die Anlage der Parathyreoideae ist bei Urodelen erst nach der Metamorphose, bei Anuren dagegen schon im Larvenstadium zu sehen. Bei den Säugetieren tritt das Parathyreoidgewebe schon in früher Embryonalzeit auf.

Die Epithelkörperchen entstehen vollkommen getrennt von der Schilddrüse, nämlich aus dem Epithel der Schlundtaschen, und zwar bei den meisten Tieren aus Epithelverdickungen an den 3. und 4. Schlundtaschen.

Beim Frosch (*Rana catesbiana*<sup>1</sup>) liegen die 4 Parathyreoideae in der Regio praecardialis, kaudalwärts vom ventralen Kiemenrest, beiderseits der Mittellinie, angelagert an die Vena jugularis externa.

Bei den Säugetieren liegen die Anlagen im kranialen Teil der Schlundtaschen; aus dem benachbarten kaudalen Abschnitt entwickeln sich die das Thymusgewebe bildenden Zellen. Die aus der 3. Schlundtasche sich entwickelnden Parathyreoideae III wandern kaudalwärts, und ihr Weg kreuzt dabei die aus der 4. Schlundtasche stammenden Parathyreoideae IV. Bei den erwachsenen Säugetieren ist die Zahl und Lage der Parathyreoideae außerordentlich variabel.

Beim Menschen liegen die oberen zwei Parathyreoideae IV meist dorsal von der Art. thyreoidea inferior, dicht neben dem Nervus recurrens in Höhe des Ringknorpels hinter der Schilddrüse, von dieser durch eine starke Bindegewebsschicht getrennt. Die unteren 2 Parathyreoideae III liegen locker auf der Schilddrüsenkapsel in der Höhe der Eintrittsstelle der Art. thyreoidea inferior<sup>2</sup>.

Bei der Mehrzahl der Säugetierarten ist die Beziehung zur Schilddrüse eine engere: Die Parathyreoideae IV gelangen in das Innere der Schilddrüse und sind dann vom Schilddrüsenengewebe höchstens durch eine schmale Bindegewebsschicht getrennt; diese Lage ist in der Regel bei Katze, Hund, Pferd, Schaf, Rind, Kaninchen, Affe zu finden. Die Parathyreoideae III liegen beim Kaninchen meist entfernt von der Schilddrüse der Carotis aufgelagert; bei der Katze sind sie häufig auf der dorsalen Schilddrüsenoberfläche zu finden. Bei Wiederkäuern liegen sie sehr oft an der Carotisteilungsstelle, dicht bei der Thymusspitze.

SCHAFFER, E.: Endocrine Organs 1, 66 (1924). — HERXHEIMER, G.: Handb. spez. path. Anat. Hist. 8, 551 (1926). — FISCHER-WASELS, B., u. J. BERBERICH: Handb. inn. Sekr. 1, 432 (1928).

<sup>8</sup> (zu S. 222) Siehe bei <sup>7</sup> (S. 222) u. bei ROMEIS, B.: Z. Anat. 80, 547 (1926). — UHLENHUTH, E.: J. gen. Physiol. 1, 23 (1918).

<sup>1</sup> WAGGENER, R. A.: J. of exper. Zool. 57, 13 (1930).

<sup>2</sup> Siehe auch DE QUERVAIN, F., u. G. M. CURTIS: Beitr. klin. Chir. 150, 437 (1930). — MILLZNER, R. J.: Anat. Rec. 48, 399 (1931).

Bei manchen Säugetieren entwickeln sich in der Regel keine Parathyreoideae IV, so beim Schwein, bei der Ratte und bei der Maus. Diese Tiere haben also meist nur zwei Parathyreoideae, die oft in der Schilddrüse zu finden sind (siehe Abb. 50 S. 287). Auch bei den Vögeln entwickeln sich vorwiegend nur zwei Epithelkörperchen.

Sehr häufig, ja fast regelmäßig werden beim Menschen und bei Säugetieren neben den eigentlichen Parathyreoideae kleinere Anhäufungen von akzessorischem Parathyreoidgewebe gefunden<sup>1</sup>. Dieses Gewebe liegt teils in der Nähe der eigentlichen Parathyreoideae, auch in der Schilddrüse, teils in Form zahlreicher Zellhaufen im Thymusgewebe<sup>2</sup>. Beim Meerschweinchen ist die Anlage der Parathyreoideae IV in der Regel mit der Thymusanlage IV vergesellschaftet<sup>3</sup>.

*Es gelingt wegen der geschilderten anatomischen Verhältnisse zweifellos nur ausnahmsweise, aus dem Körper des Warmblüters alles Parathyreoidgewebe operativ zu entfernen.*

Die vier Parathyreoideae des Menschen wiegen zusammen durchschnittlich etwa 0,13 g<sup>4</sup>. Die Farbe der Nebenschilddrüsen ist grau bis hellbraun. Sie werden beim Menschen meistens von der Art. thyreoidea inferior mit Blut versorgt<sup>5</sup>. Zahlreiche Capillaren umgeben die Epithelzellhaufen. Auch die Versorgung mit Lymphgefäßen ist sehr reichlich. In die Epithelzellen treten sympathische Fasern ein.

In der Jugend bilden die Epithelzellen der Parathyreoidea ein kompaktes Gewebe. Später tritt eine Gliederung in Balken und Lappen ein. Die Parenchymzellen haben die Fähigkeit Kolloid zu bilden, das zwischen den zu Bläschen sich ordnenden Zellen angesammelt wird. Im allgemeinen werden zwei Zellarten unterschieden:

**1. Hauptzellen.** Sie sind vielgestaltig und besitzen einen großen Kern, ihr Protoplasma nimmt wenig oder keine Farbe auf und ist wasserklar. Manche Hauptzellen haben eine feingranulierte Struktur.

**2. Oxyphile Zellen.** Sie sind weniger zahlreich, größer, mit grobkörnigem Protoplasma angefüllt; sie färben sich stark mit Eosin. In der Jugend fehlen sie.

<sup>1</sup> Siehe hierzu auch: SHAPIRO, SH., u. H. L. JAFFE: *Endocrinology* **7**, 720 (1923). — WELLBROCK, W. L. A.: *J. amer. med. Assoc.* **92**, 1821 (1929). — MILLZNER.

<sup>2</sup> Siehe z. B. HABERFELD, H., u. P. SCHILDER: *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **20**, 727 (1909). — GOORMAGHTIGH, N., u. C. HEYMANS: *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 474 (1931).

<sup>3</sup> WINIWARTER, H. DE: *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 118 (1930).

<sup>4</sup> RÖSSLE, R., u. F. ROULET: *Maß u. Zahl in der Pathologie*, S. 72. Berlin 1932.

<sup>5</sup> HALSTED, W. S., u. H. M. EVANS: *Ann. Surg.* **46**, 489 (1907). — DE QUERVAIN u. CURTIS. — MILLZNER. — DIEULAFÉ, B.: *Bull. Assoc. Anatomist.* **27**, 233 (1932).

Welche dieser Zellarten oder der zwischen ihnen stehenden Übergangsformen in erster Linie als Hormonproduzenten anzusprechen sind, ist noch unbekannt.

Das Kolloid ist sicher nicht identisch mit dem Schilddrüsenkolloid; es ist sehr jodarm. Ob es wirksames Hormon enthält, ist unbekannt.

In den Epithelzellen findet man, zumal in späteren Lebensjahren, viele Fett- und Lipidtropfen. Oft sind Fettzellen in das Epithel eingelagert. Die Epithelzellen enthalten reichlich Kolloid, besonders die Hauptzellen. Es ist unbekannt, ob der Gehalt an Fett, Lipoid und Glykogen für die Hormonbildung von Bedeutung ist.

Nach Teilentfernung des Parathyreoidgewebes oder nach Entfernung der die inneren Parathyreoidae enthaltenden Schilddrüse tritt mit großer Regelmäßigkeit eine kompensatorische Größenzunahme des zurückgelassenen Parathyreoidgewebes ein<sup>1</sup>.

Eine Zeitlang glaubte man an die Möglichkeit eines Überganges des Parathyreoidgewebes in Schilddrüsenewebe nach der Schilddrüsenentfernung. Diese Ansicht ist vollkommen verlassen. Nach der Schilddrüsenentfernung bleibt nicht nur die Qualität des Nebenschilddrüsenewebes unbeeinflusst, es stellt sich auch keine Mengenzunahme ein, wie mehrfach behauptet worden war.

Bei Athyreose des Menschen sind die Parathyreoidae in der überwiegenden Zahl der untersuchten Fälle ganz normal entwickelt.

Die überpflanzten Nebenschilddrüsen<sup>2</sup> können einheilen, so daß die Ausfallerscheinungen beseitigt werden. Die Aussichten sind am besten, wenn die Parathyreoidae des gleichen Individuums zur Transplantation verwandt werden. Arteigenes Gewebe heilt, wie auch sonst, besser ein als artfremdes Gewebe.

### III. Erkrankungen des Menschen mit Veränderungen an den Nebenschilddrüsen<sup>3</sup>.

Erst auf Grund der physiologischen Erkenntnisse über die Bedeutung des Nebenschilddrüsenewebes für den Warmblüter konnten die Be-

<sup>1</sup> Lit. bei HERXHEIMER: a. a. O. 577. — CIMORONI, A.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 49, 144 (1908). — TANBERG, A.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 27, 575 (1914).

<sup>2</sup> CRISTIANI, H.: C. r. Acad. Sci. Paris 115, 390 (1892). — C. r. Soc. Biol. Paris 57, 754 (1905). — HALSTED, W. S.: Amer. J. med. Sci. 134, 1 (1907). — J. of exper. Med. 11, 175 (1909). — PFEIFFER, H., u. O. MAYER: Wien. klin. Wschr. 1907, 699. — POOL, E. H.: Ann. Surg. 46, 507 (1907). — LEISCHNER, H.: Arch. klin. Chir. 84, 208 (1907). — Ders. u. R. KOEHLER: Ebenda 94, 169 (1911). — CIMORONI, A.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 49, 144 (1908). — DANIELSEN, W.: Bruns' Beitr. 66, 85 (1910). — Ders. u. F. LANDOIS: Med. Klin. 1910, 735 u. 776. — Siehe auch SWINGLE, W. W., u. J. S. NICHOLAS: Anat. Rec. 27, 221 (1926). — JUNG, F. T.: Amer. J. Physiol. 82, 22 (1927). — ZWERG, H. G.: Dtsch. Z. Chir. 218, 289 (1929). — HANKE, H.: Arch. klin. Chir. 170, 738 (1932).

<sup>3</sup> FALTA, W.: Handb. inn. Med., 2. Aufl., 2. T., S. 1104 (1927). —

ziehungen der Parathyreoideae zu einigen klinischen Krankheitsbildern sichergestellt werden.

A. Nach *Kropfentfernungen* traten zur Zeit, als infolge der Unkenntnis über die Bedeutung des Nebenschilddrüsenorgans diese Schilddrüsenentfernung noch radikal, d. h. ohne Schonung der Nebenschilddrüsen, ausgeführt wurde, in seltenen Fällen eigenartige Krampfstörungen auf, auf die zuerst WEISS<sup>1</sup> aus der BILLROTHSchen Klinik aufmerksam gemacht hat. Die Krämpfe verliefen teils mehr chronisch unter dem Bilde der unten geschilderten Tetanie, teils akut, und führten alsdann innerhalb weniger Tage den Krampftod herbei.

Die Erfahrungen des Tierversuches und der häufig beobachtete Erfolg der Parathyreoideüberpflanzung machen es sicher, daß die Tetanieerscheinungen nach Strumektomie auf die mehr oder weniger vollständige Entfernung des Parathyreoideorgans zurückzuführen sind.

B. *Das Krankheitsbild der Tetanie* wurde 1830 zuerst beschrieben. 1874 wies ERB darauf hin, daß eine Übererregbarkeit der Nerven für den galvanischen Strom bei der Tetanie ausnahmslos vorhanden ist, nachdem TROUSSEAU schon 1851 beobachtet hatte, daß die Umschnürung des Oberarmes einen Tetanieanfall in den Armmuskeln auslöst. 1909 beschrieb CHVOSTEK das Phänomen der Übererregbarkeit der motorischen Facialisnerven auf mechanischen Reiz.

Die Übererregbarkeit der Nervenfasern ist das für die Tetanie bezeichnendste Symptom; außer den motorischen Fasern sind auch die sensiblen Fasern abnorm leicht erregbar. Bei der latenten Tetanie ist dieses Symptom oft allein nachweisbar. Bei manifester Tetanie stellen sich anfallsweise bilaterale Störungen des Kontraktionszustandes der quergestreiften Muskeln ein, die mannigfaltige Formen annehmen.

Vorwiegend treten *tetanische* Muskelkontraktionen auf — bei Kindern meistens in Gestalt des Karpopedalspasmus —, doch können auch die Lidmuskeln, Gesichtsmuskeln, die Masseteren, die Augenmuskeln beteiligt sein. Die Anfälle sind meistens von sehr kurzer Dauer; manchmal halten sie jedoch tagelang an. In schweren Fällen treten tonische Krämpfe der ganzen Skelettmuskulatur auf, an denen auch die Brustkorb- und Zwerchfellmuskeln teilnehmen, so daß der Erstickungstod eintreten kann. Bei Kindern bringt nicht selten ein Laryngospasmus den Tod. Unter den glatten Muskeln zeigen besonders die Schließmuskeln des Magenpförtners, des Mastdarms, der Blase spastische Kontraktionen.

Bei chronischer Tetanie sind oft trophische Störungen an Haaren, Zähnen, Nägeln festzustellen.

PERUTZ, G.: Handb. inn. Sekr. 3, 959 (1928). — FREUDENBERG, E.: Rachitis u. Tetanie i. Handb. Kinderheilk. 1, 727. Berlin 1931.

<sup>1</sup> WEISS, N.: Volkmanns Samml. klin. Vortr. 7. Ser. 169, 1696 (1880). — Wien. med. Wschr. 1883, 683.



Die Tetanie kommt hauptsächlich bei Kindern vor, sehr oft zusammen mit Rachitis. Bei Erwachsenen wird sie teils in epidemieartigen Schüben bei gewissen Berufsklassen — Schneider, Bäcker — und zwar gehäuft im Frühjahr beobachtet; teils tritt sie bei Frauen während einer Schwangerschaft oder Lactation auf.

Bei der Tetanie zeigt der organische Stoffwechsel keine wesentlichen Störungen. Dagegen fand man in sehr zahlreichen Fällen eine Verarmung des Blutes und mancher Gewebe an anorganischen Calciumsalzen. Der Gehalt des Blutes an anorganischen Phosphorverbindungen ist dagegen meist erhöht.

Bei der Tetanie des Kindesalters sind häufig, aber nicht ausnahmslos, Veränderungen an den Parathyreoideae zu finden<sup>1</sup>, die nur im Sinne ihrer Hypofunktion gedeutet werden können. Besonders häufig werden Blutungen in der Peripherie der Parathyreoideae festgestellt.

Auch bei der Graviditätstetanie findet man oft, aber nicht stets, degenerative Veränderungen oder Blutungen in den Parathyreoideae.

C. Bei der *Ostitis fibrosa* und bei *ankylosierender Polyarthrit*is wurde in vielen Fällen eine starke Gewebshyperplasie eines oder mehrerer Epithelkörperchen gefunden<sup>2</sup>. Anlässlich eines solchen Falles von Ostitis fibrosa hat SCHLAGENHAUFER zuerst die Ansicht geäußert, daß diese Erkrankungen Folge einer Überfunktion der Epithelkörperchen sind, und hat die operative Entfernung der Nebenschilddrüsengeschwulst als therapeutische Maßnahme vorgeschlagen. Sie wurde zum ersten Male von MANDL<sup>3</sup> 1925 mit Erfolg durchgeführt. Inzwischen hat die Exstirpation eines vorhandenen Nebenschilddrüsenadenoms in verschiedenen Fällen bei Erkrankungen an Ostitis fibrosa zur Ausheilung geführt. Die Knochenweichheit und die verminderte Nervenerregbarkeit verschwinden. Die Erhöhung des Blutcalciumgehaltes, welche bei Ostitis fibrosa und ankylosierender Polyarthrit is häufig gefunden wird, wird beseitigt.

Eine besonders wichtige Bestätigung dieser Ansicht über die Genese der genannten Erkrankungen haben experimentelle Untersuchungen

<sup>1</sup> FISCHER-WASELS, B., u. J. BERBERICH: Handb. inn. Sekr. I, 432 (1928). — HERXHEIMER, G.: Handb. spez. path. Anat. Hist. 8, 597 (1926).

<sup>2</sup> SCHLAGENHAUFER, F.: Wien. klin. Wschr. 1915, 1362. — HOFFHEINZ: Virchows Arch. 256, 705 (1925). — Siehe auch OPPEL, W. A.: Endokrinol. 6, 11 (1930). — WILDER, R. M.: Endocrinology 13, 231 (1929). — BARR, D. P., u. H. A. BULGER: Amer. J. med. Sci. 179, 449 (1930). — PAUL, F.: Beitr. pathol. Anat. 87, 503 (1931) Lit. — Weitere Lit. in Endokrinol. 11, 55 (1932) u. bei THOMSON, D. L., u. J. B. COLLIP: Physiologic. Rev. 12, 309, 325 (1932).

<sup>3</sup> MANDL, F.: Arch. klin. Chir. 143, 1, 245 (1926) u. Zbl. Chir. 53, 264 (1926); 56, 1739 (1929). — Siehe auch GOLD, E.: Wien. klin. Wschr. 1927, 1734. — Ders.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 41, 63 (1928—30). — BULGER, H. A., u. Mitarb.: J. clin. Invest. 9, 143 (1930) (Lit.) u. a.

gebracht. Wie S. 282 berichtet wird, ist es gelungen, durch Zufuhr von Nebenschilddrüsenhormon bei Tieren Knochenveränderungen zu erzeugen, welche der Ostitis fibrosa entsprechen.

Neuerdings wird auch die Marmorknochen-Erkrankung als besondere Form des Hyperparathyreoidismus aufgefaßt<sup>1</sup>.

D. Bei *Rachitis*, bei *Altersosteoporose* und bei *Osteomalacie* kommen häufig geringgradige Parathyreoidea-Hyperplasien vor; welchen Funktionsänderungen sie entsprechen, kann aus dem histologischen Bild nicht entnommen werden.

Die Theorien, daß Störungen der Parathyreoideafunktion für die *Myotonia congenita* THOMSON oder die *Paralysis agitans* PARKINSON verantwortlich sind, sind nicht zu halten.

#### IV. Theorien der Funktion der Parathyreoideae.

Da die nach der totalen Schilddrüsenentfernung (d. h. nach Mit-herausnahme der Parathyreoideae) bei Menschen und Tieren beobachteten Symptome denen einer Vergiftung durch Krampfgifte ähnlich sind, wurde immer wieder die Ansicht geäußert, daß die Funktion des für das Auftreten von Krämpfen verantwortlichen Gewebes in der Entgiftung eines Krampfgiftes besteht. Besonders VASSALE und GENERALI, BLUM, HORSLEY traten für die Theorie der entgiftenden Funktion ein. Das tetanieerzeugende Gift suchte man in erster Linie unter den Eiweiß-abbauprodukten, da die tetanischen Erscheinungen nebenschilddrüsenloser Tiere von der Menge des verfütterten Eiweiß abhängig gefunden wurden (siehe S. 265).

##### a) Guanidin.

Der erste Hinweis darauf, daß *Guanidin* das tetanieauslösende Gift sein könne, findet sich bei FÜHNER<sup>2</sup>, der in Ergänzung älterer Versuche die Wirkungen des Guanidins auf die quergestreiften Muskeln untersuchte. Einige Jahre nach ihm berichtete KOCH<sup>3</sup>, daß der Harn der Hunde nach der Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenentfernung neben anderen Basen (Cholin, Neurin, Histamin) größere Mengen von Guanidin und Methylguanidin enthält.

Ausgehend von den Ansichten PEKELHARINGS über die Bedeutung des Kreatins im Muskel für den Muskeltonus, unternahmen PATON und seine Mitarbeiter<sup>4</sup> den Versuch, die Frage zu entscheiden, ob Guanidin

<sup>1</sup> PÉHU, M., u. Mitarb.: Presse méd. **39**, 999 (1931). — Siehe auch SELYE, H.: J. amer. med. Assoc. **99**, 108 (1932) — Endocrinology **16**, 547 (1932).

<sup>2</sup> FÜHNER, H.: Arch. f. exper. Path. **58**, 1 (1908).

<sup>3</sup> KOCH, W. F.: J. of biol. Chem. **12**, 312 (1912); **15**, 43 (1913).

<sup>4</sup> PATON, D. N., u. L. FINDLAY: Quart. J. exper. Physiol. **10**, 203, 243, 315, 377 (1917). — Dies. u. A. WATSON: Ebenda 233. — BURNS, D., u. J. S. SHARPE: Ebenda 345.

das für die Krankheitserscheinungen verantwortliche Gift parathyreo-privier Tiere sei. Sie fanden im Harn und im Blut der nach der Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenentfernung tetanisch gewordenen Fleischfresser mehr Guanidin als bei normalen Tieren<sup>1</sup>. Nach HENDERSON<sup>2</sup> ist der Guanidingehalt im Muskel tetanischer Hunde vermindert.

Einige Nachuntersucher bestätigten die Angabe, daß die Guanidin- und Methylguanidinausscheidung in den Harn und der Gehalt des Blutes an diesen Basen nach dem Epithelkörperchenausfall vermehrt sei<sup>3</sup>. Nach ELLIS<sup>4</sup> ist auch das Gehirn reicher an diesen Basen.

Andere Untersucher aber konnten bei der Analyse des Harns, des Blutes oder der Gewebe die Guanidin-Vergiftungstheorie nicht stützen. GREENWALD<sup>5</sup> fand den Harn der tetanischen Hunde nach Nebenschilddrüsenentfernung guanidinfrei; er weist auf Mängel der analytischen Methoden der älteren Arbeiten hin.

Die wichtigsten Befunde, die gegen die Guanidintheorie sprechen, brachten RAIDA und SIEGMANN<sup>6</sup> sowie MAJOR und Mitarbeiter<sup>7</sup> und neuerdings BRYAN und MINOT<sup>8</sup>. Sie untersuchten mit chemischen Methoden, die den vermehrten Gehalt des Blutes an Guanidin während einer Guanidinvergiftung nachzuweisen gestatten, das Blut parathyreo-privier Hunde. Dieses zeigte keine erhöhten Guanidinwerte.

Die chemischen Analysen haben also den Beweis einer Guanidinvergiftung bei der Tetanie nach Nebenschilddrüsenausfall nicht erbracht.

Zweifellos ähneln die Symptome der Guanidinvergiftung weitgehend den parathyreopriven Symptomen<sup>9</sup>. Der Typus der Krämpfe ist ein ähnlicher, die Nervenerregbarkeit soll vermehrt werden, der Einfluß auf den Eiweißstoffwechsel soll fast der gleiche sein.

Bei genauem Vergleiche der Krampfsymptome sind aber gewisse

<sup>1</sup> BURNS u. SHARPE. — PATON, D. N., u. J. S. SHARPE: Quart. J. exper. Physiol. **16**, 57 (1926).

<sup>2</sup> HENDERSON, P. S.: J. of Physiol. **52**, 1 (1918).

<sup>3</sup> FRANK, E., u. J. KÜHNAU: Klin. Wschr. **1925**, 1170. — KÜHNAU, J.: Arch. f. exper. Path. **115**, 75 (1926). — OGAWA, S.: Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol. **1**, 1 (1926).

<sup>4</sup> ELLIS, M. M.: Biochemic. J. **22**, 930 (1928).

<sup>5</sup> GREENWALD, J.: J. of biol. Chem. **59**, 329 (1924).

<sup>6</sup> RAIDA, H., u. H. SIEGMANN: Z. exper. Med. **41**, 358 (1924).

<sup>7</sup> MAJOR, C. J., u. Mitarb.: Bull. Hopkins. Hosp. **40**, 287 (1927). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 712 (1927).

<sup>8</sup> BRYAN, W. R., u. A. S. MINOT: Ebenda **30**, 595 (1933).

<sup>9</sup> GERKENS, E., u. E. BAUMANN: Pflügers Arch. **12**, 205 (1876). — PUTZEYS, F., u. A. SWAEN: Ebenda 597. — PATON, D. N., u. L. FINDLAY: Quart. J. exper. Physiol. **10**, 315 (1917). — BURNS, D.: Ebenda 361. — Ders. u. A. Mc L. WATSON: J. of Physiol. **52**, 88 (1918). — FRANK, E., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **24**, 341 (1921). — NELKEN, L.: Ebenda **32**, 348 (1923). — OGAWA.

Unterschiede festzustellen<sup>1</sup>. Die Chronaxie der Nerven scheint nur in der parathyreopriven Tetanie, nicht nach Guanidinvergiftung vermehrt zu sein<sup>2</sup>; jedoch sind die Befunde der chronaximetrischen Untersuchungen nicht eindeutig<sup>3</sup>. Der für die Guanidinvergiftung typische Sektionsbefund (Encephalo-Meningomyelitis) fehlt bei Nebenschilddrüsenlosen Tieren<sup>4</sup>, während nach Guanidin die für die Epithelkörpercheninsuffizienz typische Hyperämie der Eingeweide nicht auftritt<sup>5</sup>. Die Wirkung auf den Gehalt des Blutes an Reststickstoffsubstanzen und Harnstoff<sup>6</sup> ist eine andere.

Wenn das Wesen der Nebenschilddrüseninsuffizienz mit einer Guanidinvergiftung identisch ist, muß die letztere, ebenso wie der Nebenschilddrüsenausfall, zu einer starken Senkung der Blutkalkwerte führen.

Die Analysen der Blutcalciumwerte der guanidinvergifteten Tiere konnten aber die Theorie der Guanidinvergiftung nicht stützen. NELKEN<sup>7</sup> fand unter FRANK nicht nur keine Ca-Verminderung, sondern sogar eine oft erhebliche Zunahme des Calciums und des anorganischen Phosphors im Blute. Auch andere<sup>8</sup> vermißten bei guanidinvergifteten Hunden den für die parathyreoprive Tetanie so typischen Sturz der Blutcalciumwerte. Es muß also die Richtigkeit der älteren Angaben WATANABES<sup>9</sup>, daß geringe Senkungen des Calciumgehaltes nach Guanidinvergiftungen eintreten, bezweifelt werden. Bei parathyreopriven Tieren läßt sich die Abnahme der Ca-Ionenkonzentration im Serum bei der Einwirkung des Serums auf das isolierte Froschherz (siehe S. 250) nachweisen. Das Serum der guanidinvergifteten Tiere verhält sich bei der Einwirkung auf das isolierte Froschherz dagegen nicht so wie das Serum parathyreopriver Tiere<sup>10</sup>.

Der Einfluß der Guanidinvergiftung auf die Knochenbildung ist gering; durch fortgesetzte Zufuhr subletaler Guanidindosen konnte bei

<sup>1</sup> SWINGLE, W. W., u. J. C. NICHOLAS: Amer. J. Physiol. **69**, 455 (1924). — FUCHS, A.: Arch. f. exper. Path. **97**, 79 (1923). — DRAGSTEDT, L. E., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **65**, 368 (1923).

<sup>2</sup> BUCHANAN, D. N., u. H. S. D. GRAVEN: J. of Physiol. **62**, 115 (1926).

<sup>3</sup> Siehe hierzu: WOODBURY, R. A.: Amer. J. Physiol. **93**, 699 (1930). — PARHON, C. I., u. A. KREINDLER: Endokrinol. **11**, 22 (1932).

<sup>4</sup> FUCHS.

<sup>5</sup> ELKOURIE, L. A., u. E. LARSON: Amer. J. Physiol. **87**, 124 (1929).

<sup>6</sup> COLLIP, J. B., u. E. P. CLARK: J. of biol. Chem. **67**, 679 (1925). — TASHIRO, K.: Tohoku J. exper. Med. **7**, 268 (1926).

<sup>7</sup> NELKEN, L.: Z. exper. Med. **32**, 348 (1923).

<sup>8</sup> OGAWA, S.: Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol. **1**, 1 (1926). — DRAGSTEDT, L. R., u. A. C. SUDAN: Amer. J. Physiol. **77**, 321 (1926).

<sup>9</sup> WATANABE, C. K.: J. of biol. Chem. **36**, 531 (1918).

<sup>10</sup> BAYER, G.: Z. exper. Med. **27**, 119 (1922). — TRENDLENBURG, P.: Nicht veröffentlichte Versuche.

wachsenden Ratten nur eine geringe Verzögerung der Ossifikation erzielt werden<sup>1</sup>.

Die Krampferscheinungen nach Nebenschilddrüsenausfall sind durch Zufuhr von Calciumverbindungen prompt zu beseitigen (siehe S. 261). Eine antagonistische Wirkung gegen die Guanidinzuckungen entfalten die Calciumsalze zwar am Kaltblütermuskel<sup>2</sup>, aber beim Warmblüter sind die Krämpfe nicht oder nur unvollkommen zu beseitigen<sup>3</sup>.

*Da die Guanidinvergiftung nicht die für die Nebenschilddrüseninsuffizienz charakteristischen Veränderungen des Kalkstoffwechsels herbeiführt und daher durch Calciumzufuhr nicht in gleicher Weise wie jene beeinflusst wird, kann das Wesen der parathyreopriven Tetanie nicht in einer Guanidinvergiftung bestehen. Ob eine Vermehrung an Guanidinverbindungen überhaupt besteht, bedarf noch weiterer chemischer Untersuchungen.*

Gegen die Guanidintheorie spricht auch die Tatsache, daß die Zufuhr wirksamer Nebenschilddrüsenauszüge die Guanidinvergiftung nicht beeinflusst<sup>4</sup>.

#### b) Kalkstoffwechsel.

Auf Beziehungen der Nebenschilddrüsen zum *Kalkstoffwechsel* wurde man einerseits bei der Analyse der Gewebe tetanischer Menschen und Tiere und andererseits bei Versuchen, die parathyreoprive Tetanie durch Salze zu beeinflussen, aufmerksam.

Da SABBATANI 1909 feststellte, daß die Reizbarkeit der motorischen Zentren ihrem Calciumgehalt umgekehrt proportional ist, vermutete CZERNY bei der Tetanie eine Calciumverarmung des Gehirnes. Bei einem Teil der daraufhin unternommenen Analysen<sup>5</sup> fand sich CZERNYS Annahme bestätigt: Der Calciumgehalt des Gehirnes, der Muskeln, des Blutes tetanischer Kinder und Hunde lag abnorm niedrig.

Fast gleichzeitig und unabhängig voneinander entdeckten 1907—08 PARHON und URECHIA<sup>6</sup> sowie MAC CALLUM und VOEGTLIN<sup>7</sup>, daß die tetanischen Erscheinungen bei parathyreopriven Hunden nach der Injektion von Kalksalzlösungen prompt verschwinden. Daraufhin unter-

<sup>1</sup> BURNS, C. M.: Biochemic. J. 23, 840 (1929).

<sup>2</sup> FÜHNER.

<sup>3</sup> FUCHS. — OGAWA. — Siehe auch BURNS u. WATSON. — WATANABE, C. K.: J. of biol. Chem. 34, 73 (1918). — PALLADIN, A., u. L. GRILICHES: Biochem. Z. 146, 458 (1924).

<sup>4</sup> COLLIP. — HERXHEIMER, G.: Klin. Wschr. 1927, 2268. — SÜSSMANN, H.: Z. exper. Med. 56, 817 (1927).

<sup>5</sup> Siehe bei QUEST, R.: Jb. Kinderheilk. 61, 10 (1905). — COHN, M.: Dtsch. med. Wschr. 1907, 1987. — ASCHENHEIM, E.: Mschr. Kinderheilk. 9, 366 (1910). — PEXA, V.: Arch. Kinderheilk. 54, 1 (1910). — NEURATH, R.: Z. Kinderheilk. 1, 3 (1911).

<sup>6</sup> PARHON, C. I., u. C. J. URECHIA: Neur. Zbl. 26, 1099 (1907).

<sup>7</sup> MAC CALLUM, W. G., u. C. VOEGTLIN: J. of exper. Med. 11, 118 (1908).

suchten letztere den Calciumgehalt des Blutes tetanischer Hunde und fanden ihn wesentlich erniedrigt; statt 13,3 Milligrammprozent im Durchschnitt bei normalen Hunden, erhielten sie nur 5,4 Milligrammprozent im Durchschnitt bei tetanischen Hunden.

Durch außerordentlich zahlreiche Analysen ist inzwischen sicher gestellt, daß bei der nach Nebenschilddrüsenausfall auftretenden Tetanie stets ein starkes Absinken des Blutkalkgehaltes auftritt, und daß das Ersetzen des Defizits durch Kalksalzzufuhr die Tetanie in allen ihren Erscheinungsformen beseitigt. *Zweifelloos gehört zum Wesen der Tetanie nach Nebenschilddrüsenausfall eine Störung des Calciumstoffwechsels, die zu einer Senkung des Blutcalciumgehaltes führt.*

Über die Ursachen der Störung des Calciumstoffwechsels nach der Nebenschilddrüsenentfernung besteht noch keine völlige Klarheit. Die älteren Theorien gingen von der Vorstellung aus, daß im Gewebe der Nebenschilddrüse das hypothetische Gift zerstört würde, das die Erscheinungen der parathyreopriven Tetanie verursachen sollte. Sie verließen also den richtigen Weg, den schon SCHIFF<sup>1</sup> 1884 gewiesen hatte, indem er auf die Möglichkeit der Abgabe eines Stoffes an das Blut, dessen Anwesenheit die Tetanie verhütet, hinwies: Man könnte annehmen, „daß diese Drüsen“ — er meinte die Schilddrüsen, da ihm die ausschlaggebende Bedeutung der Nebenschilddrüsen noch unbekannt war — „eine Substanz bereiten, welche innerhalb der Blutbahn eine notwendige Vermittlung bei der Ernährung der Zentren“ (d. h. der am Zustandekommen der tetanischen Krämpfe beteiligten Nervenzentren) „spielt“. Nach ihm schlossen sich besonders GLEY<sup>2</sup> 1891 und VASSALE 1890 der innersekretorischen Theorie an — aber der Beweis der Richtigkeit derselben wurde erst sehr viel später — 40 Jahre nach SCHIFF — erbracht.

### c) Darmstörungen.

SPADOLINI<sup>3</sup> glaubt an einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der der Parathyreoidentfernung folgenden Entzündung und Schädigung der Darmschleimhaut und den tetanischen Erscheinungen. Er nimmt an, daß die geschädigte Schleimhaut Gifte, Bakterien und Bakterientoxine durchtreten lasse, und daß diese sekundär die Calciumverarmung des Blutes verursachen. Diese Calciumverarmung begünstige die tetanieerzeugende Wirkung der Gifte, sie sei aber nicht die einzige Ursache der Tetanie.

BILLI<sup>4</sup> hat Hunde nach Herausnahme des Verdauungskanales vom

<sup>1</sup> SCHIFF, M.: Arch. f. exper. Path. **18**, 25 (1884).

<sup>2</sup> Siehe GLEY, E.: Endokrinol. **5**, 73 (1929).

<sup>3</sup> SPADOLINI, I.: Arch. di Fisiol. **24**, 105 (1926); **25**, 566 (1927). — Riv. Clin. pediatr. **7** (1929).

<sup>4</sup> BILLI, A.: Arch. di Fisiol. **32**, 149 (1933).

Duodenum bis zum Rektum 14 Tage lang am Leben gehalten. Nach Exstirpation der Epithelkörperchen trat eine Tetanie auf. Er schließt aus seinen Versuchen, daß Gifte, welche aus dem Verdauungskanal stammen, für das Auftreten der parathyreopriven Tetanie nicht von nennenswerter Bedeutung sein können.

Gegen SPADOLINIS Theorie spricht ferner, daß bei parathyreopriven, chronisch tetanischen Ratten nicht regelmäßig Darmerscheinungen auftreten.

### V. Nachweis des Hormons in den Parathyreoideae; Chemie des Hormons.

Die älteren Versuche, z. B. von VASSALE<sup>1</sup> und BERKELEY und BEEBE<sup>2</sup>, durch parenterale Zufuhr von Auszügen aus Nebenschilddrüsen die Ausfallserscheinungen der Parathyreoidentfernung zu beseitigen, brachten keinen endgültigen Nachweis der Existenz eines Nebenschilddrüsenhormons. Man stellte lediglich die Abschwächung der tetanischen Erscheinungen fest — eine solche ist aber, wie später zu zeigen sein wird, durch sehr viele Behandlungsarten zu erreichen.

VASSALE hat, auf eine nicht näher bekannt gewordene Art, Auszüge aus Nebenschilddrüsen des Ochsen hergestellt. Da sie nicht nur bei subcutaner, sondern auch bei peroraler Zufuhr gegen die Erscheinungen des Nebenschilddrüsenausfalles bei Hunden wirksam waren, ist es unwahrscheinlich, daß diese Auszüge das wirksame Hormon enthielten. Dasselbe gilt von dem Auszug, den BERKELEY und BEEBE bereiteten und der eine Lösung der Nucleoproteide der Nebenschilddrüsen darstellte; denn BEEBE gibt an, daß das wirksame Prinzip durch Pepsin und Trypsin nicht zerstört werde.

Erst nachdem das Wesen der Nebenschilddrüsenausfallserscheinungen aufgedeckt worden war, und als die so lange vergeblich angestrebte Herstellung antidiabetisch wirksamer Pankreasextrakte geglückt war, gelang 1924 und 1925 die einwandfreie Darstellung wirksamer Nebenschilddrüsenauszüge. Um wirksame Auszüge zu erhalten, muß, wie BERMAN, HANSON und COLLIP unabhängig voneinander entdeckten, eine Säurehydrolyse des Nebenschilddrüsenorgans vorgenommen werden. BERMAN<sup>3</sup> zog die getrockneten Nebenschilddrüsen mit angesäuertem Äthylalkohol (85% iger Alkohol wurde mit 5 (Vol.) % iger Schwefelsäure gemischt) 48 Stunden unter dauerndem Schütteln aus. Das Filtrat wurde

<sup>1</sup> VASSALE, G.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **43**, 177 (1905). — Weitere Lit. bei COLLIP, J. B.: Medicine **5**, 1 (1926) u. bei THOMSON, D. L., u. J. B. COLLIP: Physiologic. Rev. **12**, 309 (1932).

<sup>2</sup> BERKELEY, M. N., u. S. P. BEEBE: J. med. Res. **20**, 149 (1909). — BEEBE, S. P.: J. of biol. Chem. **3**, XXXI (1907). — Siehe auch MAC CALLUM, W. G., u. C. VOEGTLIN: J. of exper. Med. **11**, 118 (1908).

<sup>3</sup> BERMAN, L.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 485 (1924). — Amer. J. Physiol. **75**, 358 (1925).

mit Natronlauge neutralisiert, erneut filtriert und im Vakuum eingeengt. Die Auszüge erhöhten bei normalen und parathyreopriven Hunden den Blutcalciumgehalt und beseitigten die tetanischen Erscheinungen.

Auch HANSON<sup>1</sup> gelangte durch Säurehydrolyse zu wirksamen Auszügen. 30 g zerschnittene Parathyreoideae wurden mit 500 cc n/10 Salzsäurelösung versetzt. Nach zweistündigem Kochen und nach Abkühlen wurde das Fett entfernt. Die Auszüge erhöhten den Blutcalciumgehalt Nebenschilddrüsenloser Hunde.

FISHER und LARSON<sup>2</sup> zogen die verriebenen Nebenschilddrüsen mit normaler Salzsäure (100 ccm je 30 g) aus, indem für 5 Minuten auf 70° erhitzt wurde. Nach Abschöpfen des Fettes wurde mit Natronlauge neutralisiert, und dem Filtrat wurde Salzsäure bis zur maximalen Niederschlagsbildung zugegeben. Nach wiederholten Säurefällungen des bei alkalischer Reaktion in Wasser wieder gelösten Niederschlages, konnte eine auf die Tetanie und den Calciumgehalt des Blutes Nebenschilddrüsenloser Tiere sehr wirksame Lösung dargestellt werden.

HJORT und Mitarbeiter<sup>3</sup> erhielten wirksame Auszüge ebenfalls durch Ausziehen mit salzsaurem Alkohol (1/2 % in 65 % iger Alkohol) und Ausfällen unwirksamer Eiweißkörper durch Zusatz von Alkali und durch weiteres Hinzufügen des fünffachen Volumens Alkohol.

Schon vor den letztgenannten Untersuchern veröffentlichte COLLIP<sup>4</sup> sein Verfahren zur Darstellung wirksamer Nebenschilddrüsenauszüge:

Als Ausgangsmaterial werden gefrorene oder in Aceton gelegte Nebenschilddrüsen verwandt (Aceton löst den wirksamen Stoff nicht). Das zerkleinerte Material wird mit dem gleichen Volumen 5 % iger Salzsäure (bei acetonextrahiertem Pulver mit 3 % iger Salzsäure) versetzt und eine halbe bis eine Stunde in das siedende Wasserbad gebracht. Nach Zusatz von 4 Teilen heißen Wassers und nach Abkühlen wird das Fett abgehoben. Natronlauge wird bis  $p_H$  8—9 zugegeben. Mit Salzsäure wird ein dicker Niederschlag erzeugt ( $p_H$  etwa 5,5). Nach Filtrieren wird der Rückstand mit schwachem Alkali gelöst und erneut mit Säure gefällt. Dies wird wiederholt, bis das Filtrat keine wirksame Substanz mehr enthält. (Das saure Filtrat darf bei NaCl-Sättigung keinen Niederschlag mehr geben.)

Die Filtrate werden bei stark saurer Reaktion (Kongoblau) mit

<sup>1</sup> HANSON, A. M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 560 (1925).

<sup>2</sup> FISHER, N. F., u. E. LARSON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 447 (1925). — Amer. J. Physiol. **75**, 93 (1925).

<sup>3</sup> HJORT, A. M., S. C. ROBISON u. F. H. HENDRICK: J. of biol. Chem. **53**, 117 (1925).

<sup>4</sup> COLLIP, J. B.: J. of biol. Chem. **63**, 395 (1925). — Medicine **5**, 1 (1926). — Handb. biol. Arb. Meth. Abt. V, T. 3B, S. 669 (1928). — Ders. u. E. P. CLARK: J. of biol. Chem. **66**, 133 (1925); **64**, 485 (1925). — Siehe auch TWEEDY, W. R.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 147 (1926).



Kochsalz gesättigt. Der Niederschlag enthält das Hormon. Aus dem Filtrat wird eine weitere Menge wirksamen Niederschlags durch Fällen im isoelektrischen Punkt ( $p_H$  4,8) gewonnen. Eine Reinigung läßt sich durch wiederholte Fällungen im isoelektrischen Punkt erzielen.

Die meisten Präparate COLLIPS gaben die Xanthoprotein- und Millonsche Reaktion. Sie enthielten 14 $\frac{1}{2}$ % Stickstoff sowie etwas Schwefel und Eisen. Vermutlich ist der wirksame Stoff eine Albumose. Peptische und tryptische Verdauung zerstört ihn.

Der gereinigte Stoff ist in Aceton, Äther, Pyridin nicht löslich. In absolutem Alkohol ist er schlecht löslich. In alkoholischer Lösung und in der Kälte ist der wirksame Stoff gut haltbar. Bei alkalischer Reaktion ist er unbeständig. Einstündiges Kochen mit 10% iger Salzsäure oder mit 5% iger Natronlauge wirkt zerstörend.

Die wirksame Substanz ist adialysabel. Sie fällt bei  $p_H$  4,8 aus. Phosphorwolframsäure schlägt sie nieder.

Neuere Untersuchungen von ALLARDYCE<sup>1</sup> aus dem COLLIPSchen Laboratorium ergaben, daß die beste Ausbeute erhalten werden kann, wenn die Hydrolyse der Nebenschilddrüsen mit 1,5% Salzsäure nicht länger als 45 Minuten durchgeführt wird. Um wirksame Extrakte zu erhalten ist außer der Säurehydrolyse Erhitzen auf 80—100° C notwendig, um die Enzyme zu zerstören. Ohne Erhitzen werden die Drüsenextrakte bei 35° C in einem Reaktionsbereich von  $p_H$  3—7,6 schon in einer Stunde unwirksam, während das wirksame COLLIPSche Präparat in sterilem Glasgefäß bei 35° C innerhalb von 30 Tagen keine Einbuße an Wirksamkeit erleidet.

TWEEDY<sup>2</sup> zog frische Nebenschilddrüse mit 3% Salzsäure bei 70° C 20 Minuten lang aus, beseitigte Verunreinigungen, nach Abstumpfen der sauren Reaktion mit Natronlauge bis zum Kongorotumschlag, durch Acetonzusatz und fällte die wirksame Substanz durch Zusatz von Trichloressigsäure. Durch Extraktion unwirksamer lipoidartiger Bestandteile mit Chloroform, Aufnahme des wirksamen Körpers in saurem Alkohol und Ätherfällung konnte eine weitere Reinigung erzielt werden. Das erhaltene weiße Pulver löst sich vollständig bis zu etwa 1% in physiologischer Kochsalzlösung. Es ist unlöslich in Pyridin und in Eisessig, löslich in 94% Essigsäure. In 90% Orthocresol und Phenol ist es bis zu 10% löslich. Aus der phenolischen Lösung läßt sich durch Alkoholzusatz eine weniger wirksame Fraktion, durch folgende Ätherfällung eine stärker wirksame Fraktion erhalten. Dieses Präparat gibt die Molisch-Reaktion und andere Eiweißreaktionen. Das Trockenpulver behält seine Wirkung

<sup>1</sup> ALLARDYCE, W. J.: Amer. J. Physiol. 98, 417 (1931).

<sup>2</sup> TWEEDY, W. R.: J. of biol. Chem. 88, 649 (1930). — Ders. u. J. J. SMULLEN: Ebenda 92, Proc. LV (1931). — Ders. u. M. TORIGOE: Ebenda 97, XLVIII (1932); 99, 155 (1932/33).

monatelang (bei Aufbewahren über wasserfreiem Calciumchlorid). Durch Permutit läßt sich der wirksame Eiweißkörper adsorbieren. Die Elution gelingt mittels 5%iger Ammoniumhydroxydlösung. Eine Veränderung der biologischen Wirksamkeit ist durch wiederholte Adsorption und Elution nicht zu erzielen.

Nach dem Verfahren von TWEEDY hergestellte Extrakte verlieren ihre Wirksamkeit, wenn bei Zimmertemperatur mehrere Stunden lang 40%ige wässrige Formaldehydlösung einwirkt; durch 20 Minuten langes Kochen mit 0,001 n Salzsäure wird die Wirksamkeit auf den Blutcalciumgehalt des Hundes teilweise wieder hergestellt. Nach der Inaktivierung durch sauren Methylalkohol gelingt eine teilweise Reaktivierung durch 20stündiges Einwirken von 0,08 n Alkalilösung. Dagegen ist die Aufhebung der Wirksamkeit durch sauren Äthylalkohol, Pyridin, Essigsäureanhydrid und salpetrige Säure nicht rückgängig zu machen.

Ultraviolettlichtbestrahlung scheint die wirksame Substanz in kurzer Zeit zu zerstören.

Nach DAVIES, DICKENS und DODDS<sup>1</sup> läßt sich durch Fällung mit Pikrinsäure aus Nebenschilddrüsenauszügen auch ohne Säurehydrolyse ein (bei Kaninchen) wirksamer Niederschlag gewinnen; nach FISHER und LARSON<sup>2</sup> sollen derartige Extrakte jedoch am Hunde unwirksam sein.

Die Reindarstellung des Hormons ist noch nicht gelungen.

Nach dem Vorschlag von COLLIP und CLARK wird der erhaltene Auszug am Tiere ausgewertet. Eine Einheit ist der hundertste Teil der Menge, die bei einem 20 kg schweren Hunde bei *subcutaner* oder *intramuskulärer* Injektion den Calciumgehalt des Blutes innerhalb von 15 Stunden um 5 Milligramm pro 100 ccm Blut erhöht.

Am besten geeignet zur biologischen Wertbestimmung<sup>3</sup> sind erwachsene, gesunde, männliche Hunde im Gewicht von 15—25 kg. Für eine Bestimmung sollten mindestens 5 Tiere verwandt werden, da die individuelle Empfindlichkeit stark schwankt. Das zu prüfende Präparat ist so zu dosieren, daß der Ausschlag größer ist als 1 mg pro 100 ccm Blut; kleinere Ausschläge sind nicht zu verwerten. Die besten Auswertungsergebnisse werden erhalten, wenn die Wertigkeit der Testinjektionen etwa bei 60 Einheiten für ein 20 kg schweres Tier liegt. Da nach hohen Dosen die Erhöhung des Calciumspiegels oft mehrere Tage anhält, muß eine Pause von 8 Tagen zwischen zwei aufeinanderfolgende Prüfungen an der gleichen Gruppe der Versuchstiere eingeschoben werden.

Nach DYER<sup>4</sup> und PUGSLEY<sup>5</sup> besteht eine quantitative Beziehung zwi-

<sup>1</sup> DAVIES, D. TH., FR. DICKENS u. E. CH. DODDS: *Biochemic. J.* **20**, 695 (1926).

<sup>2</sup> FISHER, N. F., u. E. LARSON: *Amer. J. Physiol.* **75**, 93 (1925).

<sup>3</sup> ROSE, C. L.: *J. Labor. a. clin. Med.* **18**, 300 (1932).

<sup>4</sup> DYER, F. J.: *J. of Physiol.* **75**, 13 Proc. (1932).

<sup>5</sup> PUGSLEY, L. I.: *J. of Physiol.* **76**, 315 (1932).

schen verabreichter Dosis Nebenschilddrüsenhormon und Größe der Ca-Ausscheidung im Urin (siehe S. 275 u. 276) bei Ratten. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob sich diese Wirkung auf die Ca-Ausscheidung zur biologischen Einstellung von Nebenschilddrüsenpräparaten eignet.

Durch Extraktion mit Aceton haben THOMPSON und seine Mitarbeiter<sup>1</sup> Auszüge aus Nebenschilddrüsen gewonnen, welche keine Wirkung auf den Calciumspiegel des Blutes haben. Diese Extrakte üben bei Kaninchen und Ratten eine hemmende Wirkung aus auf das Körperwachstum und senken die Körpertemperatur. Ob es gelingt, auf diese Weise für die Nebenschilddrüse spezifische Stoffe zu isolieren, ist noch unsicher.

## VI. Folgen der Nebenschilddrüsenentfernung.

Als erster erkannte GLEY<sup>2</sup>, daß die Mitentfernung der Parathyreoideae bei der Schilddrüsenentfernung von ausschlaggebender Bedeutung sei. Er wies nach, daß Kaninchen — die nach der Schilddrüsenentfernung nicht wie die Fleischfresser an Krämpfen zugrunde gehen — tödlich endende Krampfanfälle bekommen, wenn auch die bei ihnen außerhalb des Schilddrüsenorgans liegenden Nebenschilddrüsen mit entfernt werden. Er nahm an, daß die Parathyreoideae nach der Schilddrüsenentfernung die Funktion der Schilddrüsen übernehmen, bezog also das Zustandekommen der Krämpfe zunächst noch auf das Schilddrüsenorgane. Kurz danach erkannte CRISTIANI<sup>3</sup>, daß Ratten das analoge Verhalten zeigen.

Die Annahme GLEYS, daß sich nach der Schilddrüsenentfernung aus dem Parathyreoideagewebe Schilddrüsenorgane entwickelt, wurde bald bezweifelt (zuerst von MOUSSY und HOFMEISTER) und später allgemein abgelehnt. Den physiologischen Beweis der funktionellen Verschiedenheit der beiden Gewebsarten erbrachten VASSALE und GENERALI<sup>4</sup> einige Jahre nach den grundlegenden histologischen Arbeiten KOHNS. Wenn sie bei Hunden oder Katzen die Schilddrüse unter Schonung der äußeren Parathyreoideae entfernten, so blieben die Krämpfe aus, während die Entfernung der Parathyreoideae unter Erhaltung von Schilddrüsenorgane tödliche Krämpfe auslöste.

Weitere Beweise stammen von ERDHEIM<sup>5</sup>. Wenn die beiden Neben-

<sup>1</sup> ROBINSON, M. H. B., u. J. H. THOMPSON: *J. of Physiol.* **76**, 303 (1932); **77**, 26 P (1933). — EASTLAND, G. J., u. Mitarb.: *Biochemic. J.* **26**, 2123 (1932). — S. a. THOMPSON, J. H.: *J. of Physiol.* **71**, XVII (1931).

<sup>2</sup> GLEY, E.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **43**, 841 843 (1891); **44** 666, 979 (1892). — *Arch. de Physiol.* **4**, 135 (1892); **5**, 766 (1893).

<sup>3</sup> CRISTIANI, H.: *C. r. Acad. Sci. Paris* **115**, 390 (1892). — *Arch. de Physiol.* **5**, 39 (1893).

<sup>4</sup> VASSALE, G., u. F. GENERALI: *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **25**, 459 (1896); **26**, 61 (1896).

<sup>5</sup> ERDHEIM, J.: *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **16**, 632 (1906).

schilddrüsen der Ratte (s. S. 224 oben) entfernt wurden, kam es fast ausnahmslos zu tetanischen Krämpfen, während die möglichst vollständige Schilddrüsenentfernung unter Schonung der Epithelkörperchen nie zu Krämpfen führte. HAGENBACH<sup>1</sup> entfernte bei Katzen die Schilddrüse mit den inneren Nebenschilddrüsen; die Tiere blieben von der Tetanie verschont. Diese trat aber auf, wenn später die anfangs geschonten äußeren Parathyreoideae entfernt wurden (vergl. Abb. 38 S. 249).

Weitere einschlägige Versuche können übergangen werden, da sie das gleiche Ergebnis hatten.

Daher hat sich die Annahme der funktionellen Verschiedenheit der beiden Gewebsarten allgemein durchgesetzt, und nachdem auch BLUM<sup>2</sup> die nach der völligen Schilddrüsenentfernung beim Fleischfresser auftretenden Krämpfe nicht mehr auf den Ausfall der Schilddrüse, sondern auf die Mitentfernung der Nebenschilddrüsen bezieht, findet die Theorie des ursächlichen Zusammenhanges der Tetanie mit der Nebenschilddrüsenentfernung keinen Widerspruch mehr.

Wenn der Ausfall der Parathyreoideae die Tetanie auslöste, war zu erwarten, daß die Transplantation von Epithelkörperchen nach der Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenentfernung das Auftreten der Krämpfe verhindern konnte. Wenn in früherer Zeit mehrfach berichtet wurde<sup>3</sup>, daß die Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenentfernung das Auftreten der Krämpfe verhinderte, daß die Krämpfe aber nach späteren Entfernungen des Transplantats auftraten, so kann der günstige Einfluß auf die Anwesenheit von Parathyroidgewebe im Transplantat beruht haben.

*Es kann also kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß die Nebenschilddrüsenentfernung für die Tetanie verantwortlich zu machen ist.*

Die Zahl der Versuche über Epithelkörperchentransplantation ist sehr groß<sup>4</sup>. Im ganzen ergab sich, daß die Transplantate, wenn das Gewebe des gleichen Tieres verwandt wird, gut einheilen und bis zu mehreren Jahren funktionstüchtig bleiben können. Bis zur Aufnahme der Funktion vergeht einige Zeit; daher pflegt nach der Transplantation der Parathyreoideae bei gleichzeitiger Entfernung der gesamten Nebenschilddrüsen aus ihrer normalen Lage zunächst für die Dauer einiger Tage eine Tetanie aufzutreten, die alsdann wieder schwindet. Es ist

<sup>1</sup> HAGENBACH, E.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **18**, 329 (1908).

<sup>2</sup> BLUM, F.: Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1925.

<sup>3</sup> Z. B. CRISTIANI, H.: Arch. de Physiol. **5**, 39 (1893). — EISELSBERG, Frhr. A. v.: Arch. klin. Chir. **49**, 207 (1895). — Wien. klin. Wschr. **1892**, 81. — MUNK, H.: Virchows Arch. **150**, 271 (1897). — SCHIFF.

<sup>4</sup> Lit. bei BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl. **1**, 136 (1916). — HERXHEIMER, G.: Handb. spez. path. Anat. Hist. **8**, 593 (1926). — Siehe auch JUNG, FR. T.: Amer. J. Physiol. **82**, 22 (1927). — HYODO, S.: Mitt. med. Fak. Tokyo **46**, 1327 (1932). — KANEMATSU, T.: Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **44**, 3175 (1932).

sehr oft beobachtet worden, daß die spätere Entfernung der überpflanzten Nebenschilddrüsen bei sonst nebenschilddrüsenlosen Tieren zum raschen Ausbruch einer schweren tödlichen Tetanie führt.

Längere Zeit hindurch galten die Pflanzenfresser (Ziege, Schaf, Kaninchen) für tetanier refraktär. Es waren aber wohl nur topographische Gründe, die bei diesen Tieren das Ausbrechen der Tetanie nach der Totalexstirpation des Schilddrüsenapparates verhinderten. Es wurde schon erwähnt, daß GLEY als erster auch bei Kaninchen tödliche Tetanie auftreten sah, wenn er außer der Schilddrüse samt inneren Nebenschilddrüsen auch die abseits liegenden äußeren Nebenschilddrüsen entfernte. Die Krampferscheinungen sind in diesem Falle sogar meist viel heftiger als beim Fleischfresser. Fehlen sie, so dürfte Parathyreoidgewebe, das in den Thymus eingelagert ist, die Funktion des entfernten Gewebes übernommen haben. Die Mitentfernung des Thymus wirkte in solchen Fällen krampfauslösend<sup>1</sup>.

Bei Ziegen fehlt nach Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenentfernung häufig jede Tetanie. Nicht immer konnte bei den negativ verlaufenden Versuchen akzessorisches Parathyreoidgewebe aufgefunden werden<sup>2</sup>. Aber Ziegen sind nicht stets refraktär, mehrmals wurde auch bei ihnen im Anschluß an die erwähnte Operation Tetanie beobachtet<sup>3</sup>.

Bei Schafen kommt ebenfalls besonders häufig akzessorisches Parathyreoidgewebe im Thymus vor. Daher wurde auch bei ihnen<sup>4</sup> oft keine Tetanie beobachtet, wenn die Nebenschilddrüsen und die Schilddrüsen herausgenommen wurden. Aber in manchen Fällen traten tetanische Erscheinungen auf, also verhalten sich auch diese Tiere nicht völlig refraktär.

Die älteren Versuche, eine Substitutionstherapie zu treiben, brachten keine eindeutigen Ergebnisse. Verfütterungen von Parathyreoidgewebe waren nach dem Urteil der meisten Untersucher wirkungslos<sup>5</sup>. Auf S. 270 wird näher ausgeführt, daß es vor einigen Jahren gelungen ist, aus dem Nebenschilddrüsen Gewebe Auszüge zu bereiten, die alle Er-

<sup>1</sup> Z. B. ROSSI, R. P.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 55, 91 (1911). — BAGGIO, G.: Arch. Sci. med. 37, 354 (1913). — Siehe auch WINIWARTER, H. DE: C. r. Soc. Biol. Paris 104, 118 (1930).

<sup>2</sup> Z. B. LARSON, E., u. L. A. ELKOURIE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, 210 (1928).

<sup>3</sup> Z. B. GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris 46, 453 (1894); 55, 872 (1903). — MOUSSU, M.: Ebenda 772.

<sup>4</sup> SIMPSON, S.: Endocrinol. a. Metabol. 1, 509 (1924). — Quart. J. exper. Physiol. 14, 199 (1924). — HORSLEY, V.: Proc. roy. Soc. Lond. 40, 6 (1886).

<sup>5</sup> BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl. 1, 142 (1916) Lit. — MARINE, D.: J. of exper. Med. 19, 89 (1913). — BLUM, F.: Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1925. — Ders. u. F. BINSWANGER: Weitere Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1927.

scheinungen der parathyreoopriven Tetanie zu beseitigen imstande sind. An der hormonalen Funktion der Nebenschilddrüsen ist demnach nicht mehr zu zweifeln.

#### A. Kaltblütige Wirbeltiere.

Die Entfernung der Parathyreoideae ist bei kaltblütigen Wirbeltieren nur selten ausgeführt worden.

*Frösche*<sup>1</sup> erkranken an Lähmungen und Krämpfen. Nach Entfernung aller vier Nebenschilddrüsen bei *Rana catesbiana*<sup>2</sup> beginnt die Erkrankung nach einem Tag mit Zeichen erhöhter Erregbarkeit und Unruhe. Meist kommt es nur zu periodischer Wiederkehr von Tremor und von Muskelzuckungen, die in den Zehen und Beinen beginnen und sich über den ganzen Körper ausdehnen; oder es treten tonische Muskelkontraktionen mit Überwiegen der Strecker, oder heftige tonisch-klonische Krämpfe auf. Schließlich werden die Tiere gelähmt und fallen in einen komatösen Zustand. Ausnahmslos tritt in 2—4 Tagen der Tod ein.

*Schildkröten*<sup>3</sup> sterben unter Lähmungserscheinungen.

#### B. Vögel.

Bei *Vögeln*<sup>4</sup> werden nach Exstirpation der Nebenschilddrüsen die motorischen Nerven übererregbar. Während DOYON und JOUTY und HERMANN eine innerhalb 1—2 Tagen tödlich verlaufende Tetanie bei Hühnern ausbrechen sahen, starben in den Versuchen von YAMAOKA unter mehr als hundert Hühnern nur wenige, nur bei einem Teil waren Krämpfe aufgetreten.

#### C. Säugetiere.

##### a) Akute Tetanie.

1. **Allgemeines Bild der Ausfallserscheinungen.** Wenn bei Hunden<sup>5</sup> oder Katzen<sup>6</sup> die Schilddrüsen samt den Nebenschilddrüsen entfernt werden, treten in der Regel folgende Erscheinungen auf:

<sup>1</sup> BIEDL, A., u. L. HERMANN: Nach BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl. 1, 103 (1916). — Siehe auch ROMEIS, B.: Z. Anat. 80, 547 (1926).

<sup>2</sup> WAGGENER, R. A.: J. of exper. Zool. 57, 13 (1930).

<sup>3</sup> DOYON, M.: J. Physiol. et Path. gén. 9, 457 (1907).

<sup>4</sup> DOYON, M., u. A. JOUTY: C. r. Soc. Biol. Paris 64, 866 (1908). — HERMANN nach BIEDL. — YAMAOKA, H.: Acta Scholae med. Kioto 7, 583 (1925); 8, 209, 241 (1925). — Siehe hierzu NONIDEZ, J. F., u. H. D. GOODALE: Amer. J. Anat. 38, 319 (1926—27).

<sup>5</sup> Siehe bei SCHIFF, M.: Arch. f. exper. Path. 18, 25 (1884). — FUHR, F.: Ebenda 21, 386 (1886) ältere Lit. — DROBNIK, TH.: Ebenda 25, 136 (1889). — GLEY, E.: Arch. de Physiol. 5, 766 (1893). — PFEIFFER, H., u. O. MAYER: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 18, 377 (1908). — VINCENT, S., u. W. A. JOLLY: J. of Physiol. 32, 65 (1905); 34, 295 (1906). — HORSLEY, V.: Proc. roy. Soc. Lond. 40, 6 (1886). — Internat. Beitr. wiss. Med. Festschr. Virchow 1, 369 (1891). — VASSALE, G., u. F. GENERALI: Arch.

Nach Ablauf des meist noch symptomlosen ersten Tages werden die Tiere ruhiger, sie haben einen ängstlichen Augenausdruck. Später machen sich beim Auflegen der Hand zunächst in den Extremitätenmuskeln, dann auch in den Rumpfmuskeln fibrilläre Zuckungen bemerkbar. Der Gang wird steif, da die Strecker der Beine spastisch werden. Beim Gang stellt sich häufig ein Pfortenschütteln — etwa sieben Bewegungen pro Sekunde — ein. Die Fähigkeit, das Gleichgewicht zu halten, ist eingeschränkt. Die fibrillären Zuckungen gehen in heftigere klonische Zuckungen über, in die anfallsfreie Pausen eingeschoben sind, und schließlich stellen sich heftigste tetanische Streckkrampfanfälle ein, nach deren Ende die Tiere zunächst apathisch in Seitenlage verharren. Häufigkeit und Stärke der klonischen Zuckungen und der tetanischen Krampfanfälle nehmen mehr und mehr zu. Der Tod kann bei der akuten Form der Tetanie im Anfall an Erstickung eintreten. Oft aber werden die Krampferscheinungen allmählich schwächer, statt dessen nehmen die Lähmungserscheinungen mehr und mehr zu, und der Tod erfolgt an aufsteigender Lähmung.

Schon bald nach der Entfernung der Nebenschilddrüsen macht sich eine psychische Abstumpfung bemerkbar; die Tiere nehmen wenig Nahrung auf; Katzen reagieren nicht mehr auf Mäuse. Bei chronischem Verlauf (siehe S. 257) können bei Hunden sehr starke psychische Veränderungen auftreten. Die Tiere werden furchtsam und bissig, es kann ein Wandertrieb auftreten, oder die Tiere werden deutlich verwirrt. Schließlich machen sie einen verblödeten Eindruck. Im späten Stadium der Tetanie ist das Tastgefühl herabgesetzt oder erloschen. Die Reflexe sind nicht in typischer Weise verändert. Es besteht eine akustische Überempfindlichkeit. Die Atmung wird während der klonischen Krämpfe hyperpnoisch und dyspnoisch; während des tetanischen Anfalls steht sie still, da außer den Brustmuskeln auch das Zwerchfell und die Glottis tonisch kontrahiert sind. Oft wurde ein eigenartiger Atemtypus beobachtet: Synchron mit jedem Herzschlag kontrahierte sich das Zwerchfell.

Wenn alle Parathyreoideae entfernt werden und keine therapeutischen

---

ital. de Biol. (Pisa) **25**, 459 (1896); **26**, 61 (1896). — MASSAGLIA, A. C.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **49**, 343 (1908). — CARLSON, A. J.: Amer. J. Physiol. **30**, 309 (1912). — Ders. u. C. JACOBSON: Amer. J. Physiol. **28**, 133 (1911). — PATON, D. N., u. L. FINDLAY: Quart. J. exper. Physiol. **10**, 203 (1917). — BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl. **1**, 99 (1916). — BLUM, F.: Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1925. — MARINE, D.: Special cytology **1**, 575 (1928). — SPADOLINI, J.: Arch. di Fisiol. **25**, 566 (1927). — Ders. u. G. FERRI: Ebenda **24**, 105 (1926).

<sup>6</sup> (zu S. 240). VASSALE u. GENERALI. — PATON u. FINDLAY. — VINCENT u. JOLLY. — CARLSON. — HARVIER, P., u. L. MOREL: C. r. Soc. Biol. Paris **66**, 837 (1909). — BIEDL. — BLUM. — WIENER, H.: Pflügers Arch. **136**, 107 (1910) u. a.

Maßnahmen ergriffen werden, so tritt der Tod nahezu ausnahmslos nach einigen Tagen ein — bei Katzen meist um den 5. Tag, bei Hunden meist am 3. oder 4. Tag. Es ist anzunehmen, daß bei den sehr wenigen Tieren, die überleben, akzessorisches Parathyreoidgewebe in genügender Menge vorhanden war.

Bei *Kaninchen*<sup>1</sup> verläuft die parathyreoprive Tetanie besonders akut. Nach etwa 24 Stunden stellt sich Muskelschwirren, z. B. in den Masseteren ein, und nach einzelnen klonischen Zuckungen treten heftigste tetanische Krämpfe auf, die meist früher als bei Katzen und Hunden den Erstickungstod herbeiführen; oder die Tiere sterben in einem Zustande der Lähmung nach vorübergegangenen Krampfanfällen.

*Meerschweinchen*<sup>2</sup> sterben meist einige Tage nach der Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenentfernung. Bei ihnen ist eine zunehmende psychische Abstumpfung zu beobachten. Es treten fibrilläre Muskelzuckungen auf, die Hinterbeine werden spastisch. Schwere allgemeine tetanische Krampfanfälle sind seltener als bei Kaninchen zu beobachten.

Bei *Ratten*<sup>3</sup> tritt nach der Entfernung der Schilddrüse samt der Nebenschilddrüse, sowie nach Kauterisation der Nebenschilddrüsen in der Mehrzahl der Fälle eine Tetanie auf. Die leichte Form äußert sich in fibrillärem Muskelschwirren und gelegentlichen klonischen Zuckungen. Bei schwerer Tetanie stellen sich Spasmen der Extremitätenextensoren und schwere epileptiforme Krampfanfälle ein. Innerhalb von zwei Tagen gehen dann die Tiere zugrunde.

*Mäuse*<sup>4</sup> erkranken nach etwa eintägiger Latenzzeit an sehr starken tonisch-klonischen Krämpfen.

Auch bei *Ziegen*<sup>5</sup> führt die Entfernung der Nebenschilddrüsen mit

<sup>1</sup> GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **43**, 841, 843 (1891); **44**, 979 (1892). — COLLIP, J. B.: Amer. J. Physiol. **76**, 219 (1926). — HABERFELD u. SCHILDER. — BAGGIO, G.: Arch. Sci. med. **37**, 354 (1913).

<sup>2</sup> MIRA, M. F. DE: J. Physiol. et Path. gén. **18**, 976 (1920) Lit. — HONEYMAN, T. J.: J. of Physiol. **53**, 207 (1919).

<sup>3</sup> CRISTIANI, H.: Rev. méd. Suisse rom. **12**, 729 (1892). — Acad. Sci. **115** 390 (1892). — Arch. de Physiol. **5**, 39, 164 (1893). — ERDHEIM, J.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **16**, 632 (1909). — ISELIN, H.: Dtsch. Z. Chir. **93**, 397, 494 (1908). — ADLER, L., u. H. THALER: Z. Geburtsh. **62**, 194 (1908). — BLUM. — PFEIFFER u. MAYER. — HAMMETT, FR. S.: Amer. J. Physiol. **56**, 196 (1921); **63**, 151 (1922—23); **68**, 1 (1924). — FARNER u. KLINGER. — BÜLBRING, E.: Arch. f. exper. Path. **162**, 209 (1931).

<sup>4</sup> PFEIFFER u. MAYER.

<sup>5</sup> CHRISTENS: C. r. Soc. Biol. Paris **57**, 337 (1905). — GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **55**, 872 (1903). — MOUSSU, M.: Ebenda 772. — BIEDL, A.: Inn. Sekr. 3. Aufl. **1**, 102 (1916). — MAC CALLUM, W. G., u. Mitarb.: Bull. Hopkins Hosp. **18**, 333 (1907); **19**, 91 (1908). — LARSON, E., u. L. A. ELKOURIE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 210 (1928).



oder ohne gleichzeitige Entfernung der Schilddrüse — oft, aber nicht ausnahmslos — zu schwerster tödlicher Tetanie.

Bei *Schafen*<sup>1</sup> scheint die Tetanie selten und nur bei jungen Tieren aufzutreten (siehe S. 239).

Bei *Affen*<sup>2</sup> wurde die akute Tetanie sowohl nach „totaler“ Schilddrüsenentfernung als auch nach isolierter Herausnahme der vier Parathyreoidae beobachtet. Nach fibrillären Muskelzuckungen und tonischen Extensorenspasmen stellen sich die tödlichen tetanischen Allgemeinkrämpfe ein.

Die Geschwindigkeit, mit der sich nach der Nebenschilddrüsenentfernung eine schwere Tetanie entwickelt, ist auch bei den Säugetierklassen, die fast ausnahmslos an schwerer Tetanie erkranken (Hunde, Katzen), individuell sehr verschieden. Nach vielen Angaben verlaufen die Ausfallserscheinungen in der Jugend schwerer<sup>3</sup>. Auch der Charakter der tetanischen Erscheinungen ist vom Alter abhängig<sup>4</sup>: Bei jungen Tieren haben die Anfälle mehr tonischen Charakter, während bei alten Tieren die klonische Form mehr in den Vordergrund tritt. Nur bei jungen Hunden stellen sich Laryngospasmen ein. Die individuellen Reaktionsunterschiede dürften hauptsächlich von der Menge des zurückgelassenen akzessorischen Parathyreoidgewebes und besonders von der Ernährungsart abhängig sein (siehe S. 264). Nach HAMMETT<sup>5</sup> ist weiter das Temperament der Tiere von großer Bedeutung; bei wilden Ratten fand er z. B. eine Mortalität von 90%, bei zahmen Ratten nur von 13%.

Für die Frage, ob die parathyreoprive Tetanie des Tieres zur menschlichen Tetanie in Beziehung gebracht werden darf, ist das Verhalten der *Erregbarkeit der motorischen Nerven* von Wichtigkeit. Übereinstimmend<sup>6</sup> wird berichtet, daß die Erregbarkeit stark steigt. Das

<sup>1</sup> MAC CALLUM u. Mitarb. — ROSSI. — SIMPSON, S.: Quart. J. exper. Physiol. **6**, 119 (1913). — ALBERTONI, P.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **65**, 63 (1916).

<sup>2</sup> HORSLEY. — BIEDL. — GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **43**, 551 (1891).

<sup>3</sup> HORSLEY, V.: Proc. roy. Soc. Lond. **40**, 6 (1886). — ISELIN. — BIEDL. ALBERTONI. BLUM. — SIMPSON u. a. — MAC CALLUM, W. G., u. Mitarb.: Bull. Hopkins Hosp. **18**, 333 (1907). — DRAGSTEDT, L. R., u. A. C. SUDAN: Amer. J. Physiol. **77**, 296, 307, 314, 321 (1926). — Siehe dagegen DE MIRA. — PATON u. FINDLAY.

<sup>4</sup> PFEIFFER u. MAYER. — BIEDL. — REED, C. J. u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **85**, 176 (1927).

<sup>5</sup> HAMMETT, F. S.: Endocrinology **6**, 221 (1922). — Amer. J. Physiol. **56**, 196 (1921).

<sup>6</sup> MAC CALLUM, W. G., u. K. M. VOGEL: J. of exper. Med. **18**, 618 (1913). — BIEDL, a. a. O. 91. — ISELIN. — PATON, D. N., L. FINDLAY u. A. WATSON: Quart. J. exper. Physiol. **10**, 243 (1917). — HONEYMAN. — MAC CALLUM, W. G.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25**, 941 (1913). — SINELNIKOFF, E. J.: Pflügers Arch. **207**, 351 (1924). — HERXHEIMER, E.: Klin.

TROUSSEAU'sche Phänomen ist vorhanden: Bei der Umschnürung eines Beines wird ein tonischer Krampf ausgelöst. Die Erregbarkeit für galvanische Reize ist sowohl bei der Schließung wie der Öffnung des Stromes erhöht, auch wenn akute Symptome noch nicht vorhanden sind.

2. Über die Stellen, an denen die parathyreopriven Krämpfe und Muskelzuckungen ausgelöst werden, liegen folgende Untersuchungen vor: Nach der einseitigen Abtragung der Großhirnrinde<sup>1</sup> sind nach LANZ die parathyreopriven tetanischen Krämpfe auf der Gegenseite etwas abgeschwächt. Nach BIEDL und nach PATON und Mitarbeitern bewirkt die Großhirnrindenenfernung dagegen eine Verstärkung der Krampferscheinungen im kontralateralen Gebiet. Der Charakter der Krämpfe bleibt unverändert; sie sind also subcorticalen Ursprungs. Die den Krämpfen folgenden Muskellähmungen sind nach der Entfernung der Großhirnrinde stärker ausgesprochen.

Während PATON und Mitarbeiter aus ihren Versuchen folgerten, daß die Muskelspasmen im Kleinhirn ausgelöst werden, verstärkt nach BIEDL die Entfernung der Kleinhirnrinde die gleichseitigen Krampferscheinungen. Auch SPIEGEL und NISHIKAWA<sup>2</sup> lehnen eine Beteiligung des Kleinhirns an den Krämpfen ab.

Dagegen verschwinden die tetanischen Anfälle und die Muskelspasmen nach der Rückenmarksdurchtrennung<sup>3</sup> in den Muskeln, die von dem unterhalb des Schnittes liegenden Rückenmarkteil innerviert werden. Es bleiben jedoch die fibrillären Muskelzuckungen bestehen, und klonische Bewegungen, z. B. Laufbewegungen, können noch auftreten. Die Angriffspunkte für die tetanischen und die tonisch-klonischen Krampfanfälle scheinen in Brücke und verlängertem Mark zu liegen. Die motorische Übererregbarkeit der Nerven scheint erst einige Tage nach der Rückenmarksdurchtrennung zu verschwinden<sup>4</sup>.

Wschr. 1927, 2268. — MANDELSTAMM, N.: Z. exper. Med. 35, 370 (1923). — HARTRIDGE, H., u. R. WEST: Brain 54, 312 (1931).

<sup>1</sup> HORSLEY. — LANZ, O.: Slg klin. Vortr. 1894, 29. — PATON, D. N., u. Mitarb.: Quart. J. exper. Physiol. 10, 233 (1917). — MUSTARD, H. J.: Amer. J. Physiol. 29, 311 (1912). — BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl. 1, 156 (1916).

<sup>2</sup> SPIEGEL, E. A., u. Y. NISHIKAWA: Arb. neur. Inst. Wien 24, 221 (1923). — Nach FALTA, W.: Handb. inn. Med. 4, 1104 (1927).

<sup>3</sup> HORSLEY. — BIEDL. — SPIEGEL u. NISHIKAWA. — LANZ. — MUSTARD. — FALTA, W., u. C. RUDINGER: Verh. Kongr. inn. Med. 26, 405 (1909). — MAC CALLUM, W. G.: Zbl. Path. 16, 789 (1905). — Siehe dagegen PARHON, C. I., u. A. KREINDLER: Endokrinol. 11, 22 (1932).

<sup>4</sup> MAC CALLUM, W. G.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 25, 941 (1913). — FALTA u. RUDINGER. — Siehe dagegen BIEDL. — PATON, D. N., u. Mitarb.: Quart. J. exper. Physiol. 10, 243 (1917). — LUCKHARDT, A. B., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 51, 187 (1920).

Die Durchtrennung der Hinterwurzeln<sup>1</sup> ist ohne Einfluß auf die Krämpfe.

Kleine Dosen von Curare, die noch nicht lähmend wirken, heben vorübergehend die Krämpfe auf; auch die fibrillären Zuckungen verschwinden<sup>2</sup>.

Die fibrillären Muskelzuckungen sind also mindestens nur zum Teil peripheren Ursprungs.

Die Versuche, durch die Einwirkung von Serum parathyreopriver Tiere auf ausgeschnittene Froschmuskeln den peripheren Angriff sicherzustellen, schlugen fehl. Wenn man ausgeschnittene Muskeln des Frosches oder der Kröte in das Blutserum parathyreopriver tetanischer Tiere einlegt, so treten nicht regelmäßig fibrilläre Zuckungen auf<sup>3</sup>.

Nach MAC CALLUM u. VOGEL<sup>4</sup> kann man die Übererregbarkeit der Extremitäten-Nerven eines normalen Hundes auch dann erhalten, wenn man die Extremität, nicht aber das Zentralnervensystem, isoliert mit dem Blute eines parathyreopriven tetanischen Hundes speist: Die Übererregbarkeit kommt also durch peripheren Angriff zustande. Sie bleibt nach der Nervendurchtrennung einige Tage lang bestehen; und sie tritt auch dann ein, wenn der Nerv vor der Parathyreoidentfernung durchtrennt worden war.

**3. Das Verhalten des autonomen Nervensystems** während der parathyreopriven Tetanie ist noch wenig untersucht. Beim Hunde wurde teils Pulsverlangsamung und -irregularität, teils Pulsbeschleunigung beobachtet<sup>5</sup>.

In den Spätstadien der parathyreopriven Tetanie ist der *Blutdruck* erniedrigt<sup>6</sup>, während der Krampfanfälle ist er erhöht<sup>7</sup>. Die Capillaren der Schleimhäute sind erweitert. Es stellen sich sehr häufig Entzündungen der Schleimhäute der Augen, der Nase, der Bronchien und des Verdauungskanal ein<sup>8</sup>. Gelegentlich schließt sich an eine Conjunctivitis eine durch Kokkeninvasion bedingte Xerophthalmie an. Die Gastritis äußert sich häufig in Erbrechen, die Enteritis in Durchfällen.

<sup>1</sup> MUSTARD. — PATON u. Mitarb.

<sup>2</sup> HARTRIDGE, H., u. R. WEST: *Brain* **54**, 312 (1931).

<sup>3</sup> WISHART, G. M.: *Quart. J. exper. Physiol.* **10**, 355 (1917). — HOUSSAY, B. A.: *Ebenda* **12**, 111 (1919).

<sup>4</sup> MAC CALLUM, W. G.: *Erg. inn. Med.* **11**, 569 (1913). — DERS. u. K. M. VOGEL: *J. of exper. Med.* **18**, 618 (1913).

<sup>5</sup> DROBNIK. — VASSALE u. GENERALI. — PFEIFFER u. MAYER. — HASTINGS, A. B., u. H. A. MURRAY: *J. of biol. Chem.* **46**, 233 (1921) u. a.

<sup>6</sup> SCHIFF.

<sup>7</sup> CARLSON, A. J., u. C. JACOBSON: *Amer. J. Physiol.* **28**, 133 (1911).

<sup>8</sup> BLUM. — CARLSON, A. J.: *Amer. J. Physiol.* **30**, 309 (1912). — FALTA. — HASTINGS u. MURRAY. — VINCENT, SW., u. W. A. JOLLY: *J. of Physiol.* **32**, 65 (1905). — SPADOLINI, I., u. G. FERRI: *Arch. di Fisiol.* **24**, 105 (1926); **25**, 566 (1927).

In seltenen Fällen stehen die Symptome der Gastroenteritis ganz im Vordergrund der Erscheinungen; der Tod kann ohne Krampfanfälle als Folge der Enteritis eintreten<sup>1</sup>. (Siehe auch bei Sektionsbefunden S. 256).

Die Erregbarkeit der Vasomotoren wird verändert<sup>2</sup>. Die Senkung des Blutdrucks, die durch sensible Reize ausgelöst wird, ist nach der Nebenschilddrüsenentfernung geringer, oder statt der Senkung tritt eine Steigerung auf. Die Blutdrucksteigerung auf Splanchnikusreiz<sup>3</sup> wird geringer. Die pressorischen und depressorischen Kreislaufreflexe sind im Anschluß an die Parathyreoidektomie verstärkt<sup>4</sup>, später sind sie stark abgeschwächt, meist aber nicht vollständig aufgehoben<sup>5</sup>. Die Erregbarkeit des Nervus vagus ist vorübergehend erhöht, wenn schwere tetanische Erscheinungen und Krämpfe auftreten ist die Chronaxie größer als normal<sup>6</sup>.

Im Anfall wird die Pupille weit; manchmal wird die Lidspalte eng, der Bulbus tritt zurück. Häufig tritt Speichelfluß, selten (bei der Katze) Schweißausbruch auf. Die Blase entleert sich<sup>7</sup>. Die Bewegung des Magendarmrohres ist nach CARLSON eher vermindert; Spasmen beobachtete er nicht. Nach BUSINCO<sup>8</sup> treten bei Hunden nach der Nebenschilddrüsenentfernung Spasmen des Magens und des Dickdarms auf. Die Enteritis kann zu diarrhoischen Entleerungen des Darmes führen.

Die Körpertemperatur<sup>9</sup> steigt meist während der tetanischen Anfälle an, gelegentlich auf sehr hohe Werte. In den krampffreien Zeiten sinkt die Temperatur auf subnormale Werte, vor dem Tode oft auf sehr tiefe Werte. Die Tiere haben ein schlechtes Wärmeregulationsvermögen<sup>10</sup> und reagieren auf hohe Außentemperaturen leicht mit Überhitzung, die krampfauslösend wirken kann und auf mildere Außentemperaturen mit Unterkühlung. Die Erhöhung der Körpertemperatur kann besonders leicht beim Hunde durch Ingangsetzen der *Wärmepolyпноe* krampfauslösend oder krampfverstärkend wirken<sup>11</sup>.

<sup>1</sup> SPADOLINI, I., u. G. FERRI: Arch. di Fisiol. **24**, 105 (1926); **25**, 566 (1927).

<sup>2</sup> VINCENT, SW., u. J. H. THOMPSON: J. of Physiol. **66**, 449 (1928) Lit.

<sup>3</sup> GLEY, E., u. E. CZARNECKI: J. Physiol. et Path. gén. **28**, 342, 357 (1930).

<sup>4</sup> STOLAND, O. O., u. A. M. LANDS: Amer. J. Physiol. **93**, 691 (1930).

<sup>5</sup> KOKAS, E. DE: J. Physiol. et Path. gén. **28**, 337 (1930). — BOUKAERT, J. J., u. P. RÉGNIERS: Arch. internat. Pharmacodynamie **39**, 225 (1930).

<sup>6</sup> WOODBURY, R. A.: Amer. J. Physiol. **93**, 699 (1930).

<sup>7</sup> CARLSON. — HASTINGS u. MURRAY. u. a.

<sup>8</sup> BUSINCO, O.: Arch. di Fisiol. **26**, 454 (1928).

<sup>9</sup> BOLDYREFF, W. U.: Arch. f. Physiol. **154**, 470 (1913). — BLUM. — CARLSON. — GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **43**, 843 (1891). — HASTINGS u. MURRAY. — PFEIFFER u. MAYER. — BRYAN, W. R., u. W. E. GARREY: Amer. J. Physiol. **98**, 194 (1931).

<sup>10</sup> SMITH, J. L.: J. of Physiol. **16**, 379 (1894). — BOLDYREFF. — BLUM.

<sup>11</sup> BRYAN u. GARREY.

4. **Stoffwechsel.** Die *Stärke der Verbrennungen* scheint bei parathyreopriver Tetanie nicht in gesetzmäßiger Weise verändert zu werden<sup>1</sup>; in der Mehrzahl der Fälle wurde eine mäßige Steigerung des Grundumsatzes beobachtet.

Über das Verhalten des *Kohlehydratstoffwechsels* gehen die Angaben auseinander. Nach einigen Untersuchern<sup>2</sup> sinkt der Blutzucker parathyreopriver tetanischer Tiere häufig, aber nicht regelmäßig ab; es wurden Werte erhalten, die unter 50 mg% lagen. Aber nach anderen Untersuchern<sup>3</sup> tritt eine Hypoglykämie nicht ein, sondern der Blutzucker bleibt normal, bis auf die den Krampfanfällen folgende Zeit, während der eine Hyperglykämie auftritt. Die Hyperglykämie scheint oft so erheblich zu sein, daß es zur Glykosurie kommt<sup>4</sup>. Sie ist mit einer weitgehenden Verarmung der Leber, der Muskeln und des gesamten Körpers an Glykogen verbunden<sup>5</sup> (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25 (nach PARHON).

Versuchsgruppen zu je 5 Hunden	Durchschnittlicher Glykogengehalt in g		
	pro 1 kg Tier	pro 100 g Leber	pro 100 g Muskel
Normale Hunde (Durchschnitt von 5 Tieren) . . . .	1,196	2,871	0,896
Parathyreoprive Hunde (Durchschnitt von 5 Tieren) . . . .	0,076	0,245	0,261

Die Kohlehydratassimilation<sup>6</sup> ist bei parathyreopriven, tetanischen Tieren oft, aber nicht ausnahmslos, herabgesetzt. MARINE fand z. B. bei parathyreo-thyreopriven Hunden ein Absinken der Zuckertoleranz

<sup>1</sup> Siehe bei GRAFE, E.: *Erg. Physiol.* **21**, II, 298 (1923) Lit. — AUB, J. C., u. M. TAYLOR: *Endocrinology* **6**, 255 (1922) Lit. — KOJIMA, M.: *Quart. J. exper. Physiol.* **11**, 351 (1917). — TAKUHASI, Y.: *Nach Ber. Physiol.* **38**, 443 (1927).

<sup>2</sup> UNDERHILL, F. P., u. Mitarb.: *J. of biol. Chem.* **18**, 87 (1914); **19**, 119 (1914); **48**, 557 (1921). — KIM, M. K.: *Acta medicin. Keijo* **12**, 203 (1929).

<sup>3</sup> HASTINGS, A. B., u. H. A. MURRAY: *J. of biol. Chem.* **46**, 233 (1921). — SALVESEN, H. A.: *Ebenda* **56**, 443 (1923). — FRANK, E. u. Mitarb.: *Arch. f. exper. Path.* **115**, 48 (1926). — PARHON, C. I., u. H. DEREVICI: *C. r. Soc. Biol.* **99**, 246 (1928). — REED, C. J.: *Amer. J. Physiol.* **85**, 402 (1928); **89**, 230 (1929). — BLUM, F.: *Studien über die Epithelk.* Jena 1925.

<sup>4</sup> FALKENBERG, W.: *Verh. Kongr. inn. Med.* **10**, 502 (1891). — GLEY, E.: *Arch. de Physiol.* **5**, 420 (1893).

<sup>5</sup> UNDERHILL u. Mitarb. — PARHON, M.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **83**, 140 (1920).

<sup>6</sup> UNDERHILL, F., u. T. SAIKI: *J. of biol. Chem.* **5**, 225 (1908). — EPPINGER, H., W. FALTA u. C. RUDINGER: *Z. klin. Med.* **67**, 380 (1909). — REED. — SWEENEY, J. S., u. R. W. LACKEY: *Arch. int. Med.* **41**, 257 (1928). — SALVESEN.

von 9—10 g pro Kilo auf 2—3 g, von 8 g auf 2—3 g, von 6—7 g auf 2—3 g usw. Die Adrenalinglykosurie ist verstärkt<sup>1</sup>.

Über das Wesen dieser Störungen des Kohlehydratstoffwechsels ist nichts Näheres bekannt. — Die Glykogenverarmung der Leber dürfte die Folge der Krämpfe sein.

Die *Eiweißbilanz* ist bei der parathyreopriven Tetanie aus verschiedenen Gründen schwer zu untersuchen: Die Tiere nehmen spontan kaum Nahrung auf; es stellen sich sehr oft Durchfälle ein, und vor dem Tode kommt es häufig zu Erkrankungen der Nieren.

PARI<sup>2</sup> vermißte eine Störung des Eiweißabbaues nach Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenentfernung beim Hunde, KOJIMA<sup>3</sup> bei der Ratte. Andere<sup>4</sup> fanden in den ersten Tagen z. T. starke Zunahmen der Eiweißabgabe in den Harn und als Ausdruck des vermehrten Eiweißzerfalles mehr Gesamtschwefel im Tagesharn<sup>5</sup>.

Der Rest- und Harnstoffstickstoff im Blute<sup>6</sup> zeigt keine gesetzmäßigen Änderungen.

Die Kreatininausscheidung<sup>7</sup> wurde teils vermehrt, teils vermindert gefunden.

Über die Ausscheidung des Guanidins siehe S. 228. Über den Einfluß des Nebenschilddrüsenausfalls auf die Ammoniakbildung und -abgabe siehe S. 252 u. 255.

Bedeutsamer als die Störungen des Stoffwechsels organischer Nahrungsstoffe sind die *Veränderungen des Mineralstoffwechsels* nach der Nebenschilddrüsenentfernung. Hierbei steht die Störung des Calciumstoffwechsels im Vordergrund<sup>8</sup>.

Nach der Entfernung der Nebenschilddrüsen tritt, sofern diese Operation zu tetanischen Erscheinungen führt, ausnahmslos eine

<sup>1</sup> FALTA, W., u. C. RUDINGER: Verh. Kongr. inn. Med. 26, 405 (1909). — STOLAND, O. O.: Amer. J. Physiol. 33, 283 (1914). — HIRSCH, R.: Z. exper. Path. u. Ther. 5, 233 (1908). — MARINE, D.: J. of exper. Med. 19, 89 (1914). — EPPINGER u. Mitarb. — siehe dagegen BLUM. — KIM.

<sup>2</sup> PARI, G. A.: Biochem. Z. 13, 281 (1908). — Siehe auch EPPINGER u. Mitarb. <sup>3</sup> KOJIMA a. a. O.

<sup>4</sup> GREENWALD, J.: Amer. J. Physiol. 28, 103 (1911). — FALTA, W.: Wien. klin. Wschr. 1909, 1059. — Ders. u. Mitarb.: Verh. Kongr. inn. Med. 26, 138 (1909). — OGAWA, S.: Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol. 1, 1 (1926). — BURNS, D.: Quart. J. exper. Physiol. 10, 361 (1917) Lit.

<sup>5</sup> DUCCESCHI, V.: Arch. ital. de Biol. Pisa 26, 209 (1896).

<sup>6</sup> SALVESEN. — PARHON u. DEREVICI. — DRAGSTEDT, L. R., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 69, 477 (1924). — COLLIP, J. B., u. E. P. CLARK: J. of biol. Chem. 67, 679 (1925).

<sup>7</sup> UNDERHILL, F., u. T. SAIKI: J. of biol. Chem. 5, 225 (1908). — BURNS. — PALLADIN, A., u. L. GRILICHES: Biochem. Z. 146, 458 (1924). — GREENWALD.

<sup>8</sup> Hierzu siehe THOMSON, D. L., u. J. B. COLLIP: Physiologic. Rev. 12, 309 (1932).

Senkung des Blut-, des Plasma- und Serumkalkgehalts ein<sup>1</sup>. Bei Hunden und Katzen beginnt das Absinken schon am ersten Tage. Zur Zeit, in der die Erscheinungen der Tetanie auftreten, pflegt der Gehalt des Plasma- oder Serumcalciums vom Normalwert (10—12 mg%) auf etwa 7 mg% abgesunken zu sein. Zur Zeit der schweren lebensbedrohenden Krämpfe findet man Werte meist zwischen 3,5 und 5 mg%. Die Schwere der tetanischen Erscheinungen geht der Senkung der Serumcalciumwerte annähernd parallel.

Auch bei Herbivoren<sup>2</sup> sinkt während der parathyreopriven Tetanie der Blutcalciumgehalt.

Ein Teil des im Plasma gelösten Calciums ist bekanntlich an nicht diffusible Substanzen gebunden. Das Verhältnis dieses nicht diffusiblen Anteils zum diffusiblen Anteil (60—30% : 40—70%) ändert sich bei der parathyreopriven Tetanie häufig, aber nicht in gesetzmäßiger Weise zugunsten des diffusiblen Anteils<sup>3</sup>. Auf diese prozentuale Stei-

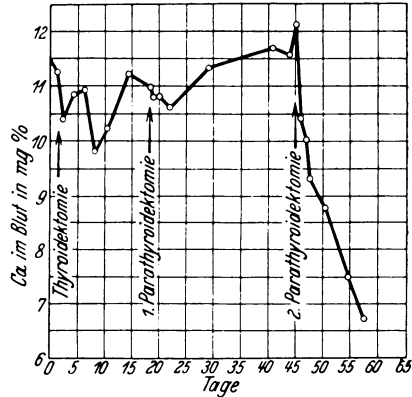


Abb. 38. Einfluß der Exstirpation der Schilddrüse und der nacheinander vorgenommenen Exstirpation der beiden äußeren Nebenschilddrüsen auf den Calciumgehalt im Blute des Hundes.

(Cheymol u. Quinquaud.)

<sup>1</sup> MAC CALLUM, W. G., u. C. VOEGTLIN: J. of exper. Med. **11**, 118 (1908); Ders. u. K. M. VOGEL: Ebenda **18**, 618 (1913). — HASTINGS, A. B., u. H. A. MURRAY: J. of biol. Chem. **46**, 233 (1921). — MEYSENBERG, L. V., u. G. F. McCANN: J. of biol. Chem. **47**, 541 (1921). — GROSS, G. E., u. FR. P. UNDERHILL: J. of biol. Chem. **54**, 105 (1922). — CRUICKSHANK, W. W. H.: Brit. J. exper. Path. **4**, 213 (1923). — SALVESEN, H. A.: J. of biol. Chem. **56**, 443 (1923). — INOUE, T.: Amer. J. Physiol. **70**, 524 (1924). — CAMERON, A. T., u. V. H. K. MOORHOUSE: J. of biol. Chem. **63**, 687 (1925). — COLLIP, J. B.: J. of biol. Chem. **63**, 393 (1925). — BLUM, F.: Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1925. — Derselbe u. F. BINSWANGER: Weitere Studien usw. Jena 1927. — GREENWALD, J.: J. of biol. Chem. **67**, 1 (1926). — FRANK, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **115**, 48 (1926). — REED, J. C.: J. of biol. Chem. **77**, 547 (1928). — OGAWA, S.: zit. S. 248 Note 4. — WEAVER, W. K., u. C. J. REED: J. of biol. Chem. **85**, 281 (1930). — CHEYMOL, J., u. A. QUINQUAUD: C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 4, 7 (1932) u. a.

<sup>2</sup> COLLIP, J. B.: Amer. J. Physiol. **76**, 219 (1926) (Kaninchen). — GATES, FR. L., u. J. H. B. GRANT: J. of exper. Med. **45**, 115 (1927) (Kaninchen). — TWEEDY, W. R., u. S. B. CHANDLER: Amer. J. Physiol. **88**, 754 (1929) (Ratten). — Siehe auch BOTCHKAREFF, P. V., u. M. P. DANILOVA: C. r. Acad. Sci. Paris **189**, 304 (1929) (Hammel). — BÜLBRING (Ratte). — SHELLING, D. H.: J. of biol. Chem. **96**, 195 (1932) (Ratte). — HYODO (Ratte, Kaninchen). — KANEMATSU (Ratte).

<sup>3</sup> REED, C. J.: J. of biol. Chem. **77**, 547 (1928). — MEYSENBERG u. McCANN. — LIU, SH.: Nach Ber. **43**, 270 (1928). — CRUICKSHANK. — Siehe

gerung des diffusiblen Calciums bezieht man die Tatsache, daß die Calciumwerte des Liquor cerebrospinalis verhältnismäßig wenig absinken, so daß während der Tetanie die absoluten Calciumwerte des Liquor denen des Plasma fast gleich werden<sup>1</sup>.

Daß die Calciumionenkonzentration im Serum der parathyreoid-ektomierten Tiere absinkt, wiesen TRENDELENBURG und GOEBEL<sup>2</sup> mit folgender Versuchsanordnung nach: Mit dem Blutserum von Katzen, das

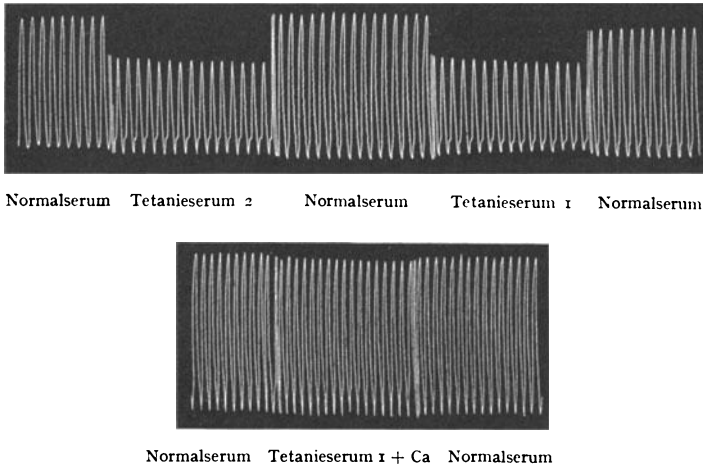


Abb. 39. Wirkung der Sera einer Katze auf das ausgeschnittene Froschherz. Tetanieserum 1 = 49 Stunden nach, Tetanieserum 2 = 4 Tage nach Entfernung der Epithelkörperchen. Durch Zusatz von 0,19 mg  $\text{CaCl}_2$  crystallis. zu 1 ccm Tetanieserum 1 wird dessen Wirkung fast völlig ausgeglichen. (Trendelenburg u. Goebel.)

vor und während der parathyreopriven Tetanie entnommen worden war, wurde ein isoliertes Froschherz nacheinander gespeist. Bei dem Auswechseln des Normalserums gegen das Tetanieserum trat die für eine Verringerung der Calciumkonzentration typische Abnahme der Kontraktionen ein. Calciumchloridzusatz zum Tetanieserum glich den Unterschied aus (siehe Abb. 39).

Bei älteren Versuchen<sup>3</sup>, eine Senkung der Calciumionenkonzentration des Blutes nach der Nebenschilddrüsenentfernung dadurch nachzuweisen, daß das nach der ABELSchen Methode in vivo dialysierte Tetanieblut in ein isoliertes Bein geleitet wurde und die Nervenregbarkeit dieses Beines verfolgt wurde, sind keine ganz eindeutigen Ergebnisse erhalten worden.

auch GREENWALD, J.: J. of biol. Chem. **67**, 1 (1926). — GÜNTHER, L. u. Mitarb.: Arch. int. Med. **47**, 660 (1931). — THOMSON u. COLLIP (Lit).

<sup>1</sup> CAMERON u. MOORHOUSE. — HERTZ, W.: Biochem. Z. **217**, 337 (1930). — MORGULIS, S., u. A. M. PERLEY: J. of biol. Chem. **88**, 169 (1930). — MERRITT, H. H., u. W. BAUER, J. of biol. Chem. **90**, 233 (1931).

<sup>2</sup> TRENDELENBURG, P., u. W. GOEBEL: Arch. f. exper. Path. **89**, 171 (1921).

<sup>3</sup> MAC CALLUM, W. G., R. A. LAMBERT u. K. M. VOGEL: J. of exper. Med. **20**, 149 (1914).



LEOPOLD und v. REUSS<sup>1</sup> und WALTNER<sup>2</sup> fanden eine Zunahme des *Weichteilcalciums* nach der Parathyreidektomie. Unter den Geweben ist im Gehirn meist eine Abnahme gefunden worden<sup>3</sup>. Auch der Calciumgehalt der Haut ist etwas erniedrigt<sup>4</sup>. Die Befunde über den Gehalt des Skelettmuskels sind widersprechend. Nach einigen Untersuchern sinkt er nur wenig oder gar nicht ab<sup>5</sup>. Andere<sup>6</sup> fanden eher eine Erhöhung.

Die *Knochen* parathyreidektomierter Ratten werden calciumärmer (siehe auch S. 260).

In neueren Untersuchungen fanden UNDERHILL und JALESKI<sup>7</sup> bei Hunden, welche auf der Höhe der parathyreopriven Tetanie durch Entbluten getötet worden waren, eine Streuung des Calciumgehaltes in den Organen wie bei normalen Tieren.

Über das Wesen der Calciumverarmung des Blutes ist noch wenig bekannt. Einige der Theorien, die aber kaum das Wesen der Senkung des Calciumgehaltes richtig deuten, sind S. 228—233 erörtert worden. Die nächstliegende Theorie ist merkwürdigerweise am wenigsten verfolgt worden: Da es offenbar zu keiner wesentlichen Verlagerung der Calciumverbindungen aus dem Blute und der Gewebsflüssigkeit in die Gewebe selbst kommt, muß daran gedacht werden, daß die Organe, welche die so ausgesprochene Konstanz der Calciumkonzentration des Blutes aufrechterhalten, insuffizient geworden sind. Man wird also auch nach Störungen der calciumausscheidenden Funktion der Nieren und der Dickdarmschleimhaut zu suchen haben. Nachgewiesen wurde die Hemmung der Calciumausscheidung durch die Leber tetanischer Kaninchen<sup>8</sup>.

Das Verhalten der Calciumbilanz bei experimentell erzeugter Tetanie ist noch unvollkommen untersucht. COOKE<sup>9</sup> vermaßte bei Hunden eine

<sup>1</sup> LEOPOLD, J. S., u. A. v. REUSS: Wien. klin. Wschr. 1908, 1243.

<sup>2</sup> WALTNER, K.: Mschr. Kinderheilk. 40, 317 (1928).

<sup>3</sup> MAC CALLUM u. VOEGTLIN. — EDMUNDS, W.: Proc. roy. Soc. Med. Surg. Sect. 5, 112 (1912). — Neurol. Sect. 5, 179 (1912). — Siehe dagegen COOKE, J. V.: J. of exper. Med. 12, 45 (1909). — PARHON, C. I. u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 66, 792 (1909). — HESS, A. F., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 98, 625 (1932).

<sup>4</sup> PARHON, C. I., u. G. WERNER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 108, 989 (1931).

<sup>5</sup> LOUGHRIDGE, J. S.: Brit. J. exper. Path. 7, 302 (1926). — BEHRENDT, H.: Klin. Wschr. 1925, 1600. — DIXON, H. H. u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 83, 737 (1929). <sup>6</sup> WALTNER. — BÜLBRING.

<sup>7</sup> UNDERHILL, F. P., u. T. C. JALESKI: J. of biol. Chem. 101, 11 (1933). — Siehe auch HEUBNER, W.: Handb. norm. path. Physiol. XVI, 2. Correl. II/2, S. 1416, 1445 (1931).

<sup>8</sup> KIM, M. K.: Acta medicin. Keijo 12, 203 (1929).

<sup>9</sup> COOKE, J. V.: J. of exper. Med. 12, 45 (1909).

Zunahme der Calciumabgabe, MAC CALLUM und VOEGTLIN fanden in der Regel eine Zunahme, zumal der Calciummengen im Kot; SALVESEN dagegen stellte eine Verminderung des Kot-Calciums fest. KOJIMA und GREENWALD<sup>1</sup> haben angegeben, daß bei Ratten die Ca-Abgabe nach der Parathyroidentfernung abnimmt. Nach LEOPOLD und v. REUSS<sup>2</sup> steigt der Calciumgehalt des Gesamtkörpers bei erwachsenen Ratten (nicht bei einem jungen Tier) nach der Entfernung der Epithelkörperchen etwas an.

Bei wachsenden Ratten, deren Kost wechselnde Mengen von Calcium enthielt, fand BÜLBRING, daß parathyreidektomierte Tiere unabhängig vom Calciumgehalt der Nahrung stets mehr Calcium retinierten als die ebenso ernährten Kontrolltiere. Der Calciumgehalt des Gesamtkörpers war höher. Wenn nach etwa 3 Wochen die Verminderung der Calciumausscheidung gegenüber den Kontrollen nicht mehr festzustellen war, so lag das offenbar daran, daß zurückgebliebenes Nebenschilddrüsenewebe inzwischen durch kompensatorische Hypertrophie zum Ausgleich des Hormonausfalles geführt hatte.

*Die Abnahme des Calciumgehaltes im Serum läßt sich auf Grund dieser Befunde aus einer Veränderung der Calciumaufnahme und -ausscheidung nicht erklären.*

Die übrigen Kationen des Blutes<sup>3</sup> zeigen keine erheblichen Veränderungen. Die *Kaliummengen* steigen oft etwas an, so daß auch hierdurch der Quotient K : Ca, dessen Größe für das Einsetzen der Krämpfe bestimmend sein dürfte, vergrößert werden kann. Der *Natriumgehalt* des Blutes sinkt meist etwas. Die *Magnesiumwerte* bleiben unverändert oder sie verringern sich nur wenig, obgleich die Mg-Abgabe der Tiere sehr erheblich steigen soll<sup>4</sup>. Die Na- und K-Ausscheidung in den Harn zeigt keine wesentlichen Veränderungen<sup>5</sup>.

Eine Zeitlang glaubte man in einer Zunahme der Blut-Ammoniumwerte die Ursache der Tetanie nach Nebenschilddrüsenausfall erblicken zu dürfen. Aber die älteren NH<sub>4</sub>-Analysen im Blute<sup>6</sup>, die für eine Ammonium-

<sup>1</sup> KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. **11**, 351 (1917). — GREENWALD, J.: J. of biol. Chem. **66**, 185, 201, 217 (1925).

<sup>2</sup> LEOPOLD, J. S., u. A. v. REUSS: Wien. klin. Wschr. **1908**, 1243.

<sup>3</sup> GROSS, E. G., u. F. P. UNDERHILL: J. of biol. Chem. **54**, 105, (1922) Lit. — WEAVER, W. K., u. C. I. REED: Ebenda **85**, 281 (1930) Lit. — Siehe auch PARHON u. WERNER. — UNDERHILL u. JALESKI.

<sup>4</sup> COOKE, J. V.: J. of exper. Med. **12**, 45 (1909).

<sup>5</sup> GREENWALD, I.: J. of biol. Chem. **14**, 363 (1913).

<sup>6</sup> JACOBSON, C. L.: Amer. J. Physiol. **26**, 407 (1910). — J. of biol. Chem. **18**, 133 (1914). — CARLSON, A. J., u. C. JACOBSON: Amer. J. Physiol. **25**, 403 (1909—10); **28**, 133 (1911). — MEDWEDEW, A.: Z. physiol. Chem. **72**, 410 (1911). — ALBERTONI, P.: Arch. intern. Physiol. **11**, 29 (1912).

zunahme sprachen, waren methodisch nicht einwandfrei. Auch sind die durch Zufuhr von Ammoniumsalzen auszulösenden Erscheinungen mit denen der parathyreopriven Tetanie keineswegs identisch; sie sind durch Calciumsalzzufuhr nicht zu beseitigen<sup>1</sup>. Über die Ammoniakausscheidung in den Harn wird S. 255 berichtet.

Anionen. Nach der Entfernung der Nebenschilddrüsen steigt die Menge des im Blute vorhandenen Gesamt-*Phosphors* und besonders des Phosphat-P an. Der Lipoid-P-Gehalt wird nicht vermehrt. Die Menge der Phosphate kann mehr als verdoppelt werden. Die Phosphatmengen des Tagesharnes sinken dagegen sehr stark. Eine entsprechende Phosphatzunahme im Kote fehlt, es stellt sich also eine erhebliche Phosphatretention ein<sup>2</sup>. Die Ursache der Phosphatretention ist noch nicht sicher bekannt. Es ist denkbar, daß die Senkung der Ca-Ionenkonzentration in der Blut- und Gewebsflüssigkeit die Löslichkeit der Phosphate erhöht. Das Plasma ist an  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  anscheinend übersättigt<sup>3</sup>. Daher wird mehr  $\text{PO}_4$  in Lösung gehen können, wenn die Ca-Ionenkonzentration sinkt. Vielleicht liegt eine Störung der Phosphatausscheidung in den Nieren vor.

In den Muskeln parathyreopriver tetanischer Tiere wurden teils normale, teils herabgesetzte Phosphatmengen nachgewiesen<sup>4</sup>.

Bei tetanischen Katzen war der Kreatinphosphatgehalt im Muskel erniedrigt (z. B. 30,5 mg% P gegen 65,4 mg%); der Gehalt an Orthophosphat dagegen war erhöht (z. B. 73,4 mg% P gegen 27,8 mg%). Die Restitution des Ausgangszustandes nach der durch faradische Reizung des Nerven eingetretenen Abnahme des Kreatinphosphat- und

<sup>1</sup> VOEGTLIN, C., u. W. G. MAC CALLUM: J. of Pharmacol. **2**, 421, 448 (1911). — CARLSON, A. J., u. C. L. JACOBSON: Amer. J. Physiol. **28**, 133 (1911).

<sup>2</sup> GREENWALD, I.: J. of biol. Chem. **14**, 369 (1913); **25**, 223 (1916); **67**, 1 (1926). — HASTINGS, A. B., u. H. A. MURRAY: J. of biol. Chem. **46**, 233 (1921). — GROSS, E. G., u. FR. P. UNDERHILL: Ebenda **54**, 105 (1922). — SALVESEN, H. A.: Ebenda **56**, 443 (1923). — INOUE, T.: Amer. J. Physiol. **70**, 524 (1924). — FRANK, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **115**, 48 (1926). — GATES, FR. Z., u. J. H. B. GRANT: J. of exper. Med. **45**, 115 (1927). — REED, C. J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **84**, 176 (1928). — Ders.: J. of biol. Chem. **77**, 547 (1928). — WEAVER u. REED. — COMEL, M.: Arch. di Fisiol. **29**, 159 (1930). — PARHON, C. I., u. G. WERNER: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 228 (1930). — BÜLBRING. — ALBRIGHT, F. u. Mitarb.: J. clin. Invest. **9**, 659 (1931).

<sup>3</sup> UNDERHILL, F., u. T. SAIKI: J. of biol. Chem. **5**, 225 (1908). — GREENWALD, I.: J. of biol. Chem. **14**, 363, 369 (1912). — Ders. u. J. GROSS: Ebenda **66**, 185, 217 (1925). — Amer. J. Physiol. **28**, 103 (1911). — FRANK u. Mitarb. — VER EECKE A.: Arch. internat. Pharmacodynamie **4**, 81 (1898). — Siehe auch HEUBNER a. a. O.

<sup>4</sup> LOUGHRIDGE, J. S.: Brit. J. exper. Path. **7**, 302 (1926). — DAVENPORT, H. A., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **83**, 737 (1929).

Zunahme des Orthophosphatgehaltes vollzog sich am thyreo-parathyreo-priven Tier langsamer und unvollständiger<sup>1</sup>.

Die Knochen<sup>2</sup> parathyroidektomierter Ratten sind meist P-arm gefunden worden; jedoch fand BÜLBRING bei jungen Ratten bei calcium-reicher Nahrung keine Verminderung des P-Gehaltes und bei normaler und calciumarmer Kost eine Erhöhung.

Die Phosphatvermehrung im Blute ist an sich sicher nicht die Ursache der Tetanie. Denn bei experimenteller Phosphatzufuhr<sup>3</sup> steigt der Blut-Phosphatgehalt auf viel höhere Werte als bei der parathyreo-priven Tetanie an, ohne daß tetanische Erscheinungen auftreten. Da nach Zufuhr von viel Phosphaten eine Senkung der Blut-Calciumwerte eintritt<sup>4</sup>, kann die Phosphatvermehrung bei der parathyreo-priven Tetanie einen gewissen Anteil an der Abnahme des Calciumgehaltes des Blutes haben.

Erhebliche Störungen im *Chlorid*stoffwechsel stellen sich bei der parathyreo-priven Tetanie nicht ein<sup>5</sup>. Der Chloridgehalt des Blutes wird nicht nennenswert verändert.

Die *Bicarbonat*mengen des Blutes sind nicht, wie zunächst angegeben worden war<sup>6</sup>, vermehrt. Vielmehr halten sie sich im Bereich der Norm oder sie sind etwas erniedrigt<sup>7</sup>. Das Kohlensäurebindungsvermögen des Plasmas ist ebenfalls nicht, wie ursprünglich angenommen wurde<sup>8</sup>, erhöht, sondern normal<sup>9</sup>: Es besteht also keine *Alkalose*; während der Tetaniekrämpfe sinkt der Bicarbonatvorrat, es stellt sich eine Azidose ein<sup>10</sup>. Die Blutreaktion<sup>11</sup> fand man zum Teil normal, zum Teil war sie etwas nach der sauren Seite verschoben.

<sup>1</sup> IMRIE, C. G. u. Mitarb.: J. of Physiol. **75**, 366 (1932); **79**, 218 (1933). — Siehe auch BEZNÁK, A. V.: Biochem. Z. **236**, 362 (1931).

<sup>2</sup> HAMMETT, FR. S.: J. of biol. Chem. **72**, 527 (1927).

<sup>3</sup> Siehe hierzu STARKENSTEIN, E.: Biochem. Z. **32**, 243 (1911). — Arch. f. exper. Path. **77**, 45 (1914). — GREENWALD, I.: J. of Pharmacol. **7**, 57 (1915); **11**, 281 (1918). — BINGER, C.: Ebenda **10**, 105 (1917). — TISDALL, FR. F.: J. of biol. Chem. **54**, 35 (1922). — GATES, FR. L., u. J. H. B. GRANT: J. of exper. Med. **45**, 125 (1927).

<sup>4</sup> BINGER. — TISDALL. Siehe auch PETERS, J. P., u. D. D. VAN SLYKE: Quantitative Clinical Chemistry I, 818, 824. London 1931.

<sup>5</sup> MAC CALLUM u. VOEGTLIN. — GREENWALD, I.: Amer. J. Physiol. **28**, 103 (1911). — J. of biol. Chem. **14**, 363 (1912).

<sup>6</sup> WILSON, D. W., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **23**, 89, 123 (1915).

<sup>7</sup> HASTINGS, A. B., u. H. A. MURRAY: J. of biol. Chem. **46**, 233 (1921). — V. MEYSENBERG, L., u. G. F. MC CANN: J. of biol. Chem. **47**, 541 (1921). — WENNER, W. F., u. E. MUNT WYLER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 480 (1927). — PARHON, C. I., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 613 (1929). — BRYAN, W. R., u. W. E. GARREY: Amer. J. Physiol. **98**, 194 (1931).

<sup>8</sup> MC CANN, W. S.: J. of biol. Chem. **35**, 553 (1918).

<sup>9</sup> OGAWA, zit. S. 248 Note 4.

<sup>10</sup> UNDERHILL, FR. P., u. CH. T. NELLIUS: J. of biol. Chem. **48**, 557 (1921).

<sup>11</sup> CRUICKSHANK, E. W. H.: Brit. J. exper. Path. **4**, 213 (1923). —

Die Harnreaktion der Fleischfresser ist nach der Nebenschilddrüsenentfernung alkalisch<sup>1</sup>. Da die Bicarbonatmengen des Blutes, wie erwähnt, nicht vermehrt sind, dürfte die Alkaleszenz des Harnes durch eine Störung der Nierenfunktion bedingt sein; zu denken ist an ein Versagen der Ausscheidung des  $H_2PO_4$ -Ions. Mit Auftreten der tetanischen Erscheinungen wird die Reaktion des Harnes sauer. Nunmehr ist die Ausscheidung des Ammoniaks in den Harn stark vermehrt<sup>2</sup>. Die Zunahme dürfte ein Ausdruck der nunmehr auftretenden Azidose sein. Im Harn fand man während der parathyreopriven Tetanie Milchsäure,  $\beta$ -oxy-Buttersäure und Acetessigsäure<sup>3</sup>.

**5. Wasserhaushalt.** In vielen Arbeiten wird berichtet, daß die sezernierten *Harmmengen* bei der akuten parathyreopriven Tetanie absinken. Vermutlich ist außer der geringen Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme die Schädigung des Nierenparenchyms hieran schuld; vor dem Tode ist nicht selten Oligurie oder Anurie bzw. Albuminurie festzustellen.

Genauere Untersuchungen über das Verhalten des Wasserhaushaltes fehlen. Bei *Ratten*<sup>4</sup> ist die Parathyreoidektomie ohne Einfluß auf den Wasser- bzw. Eiweißgehalt des Blutserums. Die Muskeln parathyreoidektomierter Hunde zeigen keine Wasserverarmung<sup>5</sup>. Dagegen sinkt das Blutkörperchenvolumen stark ab<sup>6</sup>.

Die *Sekretion von Magensaft, Darmsaft, Pankreassaft und Galle* ist bei parathyreopriven Hunden gehemmt<sup>7</sup>. Das Sekret ist fermentarm. Verschlechterung der Azorubinabgabe und Vermehrung der Eiweißausscheidung mit der Galle weisen auf eine Leberparenchymschädigung hin<sup>8</sup>.

FRANK, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **115**, 48 (1926). — HASTINGS u. MURRAY. — WILSON u. Mitarb.

<sup>1</sup> UNDERHILL, F. P., u. T. SAIKI: J. of biol. Chem. **5**, 225 (1908). — WILSON, D. W., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **23**, 123 (1915). — BURNS, D.: Quart. J. exper. Physiol. **10**, 361 (1917). — OGAWA u. a.

<sup>2</sup> FROUIN, A.: C. r. Acad. Sci. Paris **148**, 1622 (1908). — C. r. Soc. Biol. Paris **68**, 313 (1910). — UNDERHILL, F. P., u. T. SAIKI: J. of biol. Chem. **5**, 225 (1908). — COOKE, J. V.: J. of exper. Med. **13**, 439 (1911). — GREENWALD, J.: Amer. J. Physiol. **28**, 103 (1911). — MAC CALLUM u. VÖEGLIN. — OGAWA. — BISGAARD, A. u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 607 (1921). — FALTA, W., u. F. KAHN: Z. klin. Med. **74**, 108 (1911).

<sup>3</sup> MAC CALLUM. — UNDERHILL u. SAIKI.

<sup>4</sup> HAMMETT, F. S.: Amer. J. Physiol. **70**, 467 (1926).

<sup>5</sup> DAVENPORT, H. A. u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **83**, 741 (1929).

<sup>6</sup> CAMERON, A. T., u. V. H. K. MOORHOUSE: J. of biol. Chem. **65**, 687 (1925).

<sup>7</sup> STOLAND, O. O.: Amer. J. Physiol. **33**, 283 (1914). — KEETON, R. W.: Ebenda S. 25. — ARTOM, C.: Arch. di Fisiol. **20**, 369 (1922). — LORETO, C.: Arch. ital. Chir. **9**, 1169 (1930). — Siehe dagegen PARHON, C. I., u. M. CAHANE: C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 243 (1932).

<sup>8</sup> KIM, M. K.: Trans. jap. path. Soc. **18**, 383 (1928). — Acta medicin. Keijo **12**, 203 (1929).

**6. Fermente.** Nach Exstirpation der Nebenschilddrüsen (und der Schilddrüse) enthielt der Darmsaft weniger *Invertase*, der Gehalt an *Ereptase* war unverändert<sup>1</sup>. Die *Arginase*-Aktivität der Leber war bei normalen und (thyreo-)parathyreopriven tetanischen Hunden gleich<sup>2</sup>. Nach der Epithelkörperchenexstirpation bei Ostitis fibrosa des Menschen sank der *Phosphatase*-Gehalt im Plasma etwas ab<sup>3</sup>.

**7. Wärmeregulation.** Wie auf S. 246 mitgeteilt wurde, stellte BOLDYREFF als erster fest, daß die *Temperaturregulation* thyreo-parathyreopriver Fleischfresser gestört ist.

Während die Mehrzahl der Nachuntersucher der Ansicht ist, daß der Ausfall der Schilddrüsenfunktion für das Versagen der Temperaturregulation verantwortlich zu machen ist, kommt OGAWA<sup>4</sup> in Versuchen an Ratten und Kaninchen zu der Überzeugung, daß der Fortfall der Schilddrüse belanglos ist. Nach ihm reagieren die Tiere nur nach der Herausnahme der Nebenschilddrüse, nicht dagegen nach Schilddrüsenentfernung, mit abnorm starkem Temperaturanstieg und -abfall bei Erhöhung bzw. Erniedrigung der Außentemperatur. Auch BLUM<sup>5</sup> hält den Einfluß der Nebenschilddrüsen für die Wärmeregulation für erwiesen.

**8. Die Blutgerinnung<sup>6</sup>** ist trotz der starken Abnahme des Calciumgehaltes des Blutes nicht aufgehoben; oft tritt sie nach dem Tetanietod sogar verhältnismäßig früh auf. BROUGHER fand dagegen starke Verminderung der Blutgerinnungsgeschwindigkeit.

**9. Sektionsbefund<sup>7</sup>.** Man findet nach der akuten parathyreopriven Tetanie oft Hyperämie und Zerfall der Schleimhäute<sup>8</sup> des Verdauungskanals, der Nasenhöhlen, der Luft- und Harnwege, des Uterus und der Augenbindehaut. Das Leberparenchym<sup>9</sup> und das Parenchym der Bauchspeicheldrüse ist häufig geschädigt. Der Golgi-Apparat der Leber-

<sup>1</sup> SUNZERI, G.: Arch. di Fisiol. **23**, 509 (1925).

<sup>2</sup> BEZNÁK, A. v., u. K. SZEÖKE: Biochem. Z. **239**, 159 (1931).

<sup>3</sup> HUNTER, D.: Lancet **1**, 897, 947, 999 (1930). — Brit. J. Surg. **19**, 203 (1931). — Siehe auch KAY, H. D.: Physiol. Rev. **12**, 384 (1932).

<sup>4</sup> OGAWA, SH.: Arch. f. exper. Path. **109**, 300 (1925).

<sup>5</sup> BLUM, F.: Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1925.

<sup>6</sup> KOCH, W. F.: J. of biol. Chem. **15**, 43 (1913). — SIMPSON, S., u. A. T. RASMUSSEN: Quart. J. exper. Physiol. **10**, 145 (1916). — HASTINGS u. MURRAY. — BLUM. — BROUGHER, J. C.: Amer. J. Physiol. **87**, 221 (1929).

<sup>7</sup> Siehe bei HERXHEIMER, G.: Handb. spez. path. Anat. Hist. **8**, 590 (1926).

<sup>8</sup> GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **43**, 843 (1891). — SPADOLINI, I.: Arch. di Fisiol. **22**, 339 (1925); **25**, 566 (1927). — Boll. Soc. ital. Biol. sper. **3**, 768 (1928). — ELKOURIE, L. A., u. E. LARSON: Amer. J. Physiol. **87**, 124 (1928) u. a. — LORETO.

<sup>9</sup> DELITALA, F.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **49**, 109 (1908). — MOREL, L., u. F. RATHERY: C. r. Soc. Biol. Paris **72**, 590 (1912); **74**, 28 (1913). — J. Physiol. et Path. gén. **14**, 901 (1912). — BLUM. — KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. **11**, 256 (1919).

zellen wird stark verkleinert<sup>1</sup>. Sehr oft wurden degenerative Veränderungen des Nierenparenchyms<sup>2</sup> beobachtet. (Sie äußern sich vor dem Tode in häufig festgestellter Albuminurie<sup>3</sup>.) Im Zentralnervensystem sind Capillarhyperämie und degenerative Zellschädigungen nachgewiesen worden<sup>4</sup>.

#### b) Chronische Parathyreoid-Insuffizienz.

Wenn bei der Nebenschilddrüsenentfernung akzessorisches Parathyreoidgewebe zurückbleibt, oder wenn die Nebenschilddrüsen nur teilweise entfernt werden, dann kann sich — manchmal anschließend an eine akute Tetanie — ein Zustand chronischer relativer Nebenschilddrüseninsuffizienz ausbilden. Er ist charakterisiert durch eine Tetaniebereitschaft; äußere Umstände (siehe S. 263) können die latente Tetanie, die sich nur in einer Übererregbarkeit der motorischen Nerven und leichten Muskelspasmen, z. B. Masseterspasmen äußert, manifest werden lassen. Außerdem stellen sich bei der relativen Parathyreoidinsuffizienz im Wachstumsalter Störungen des Skeletwachstums ein.

Über die Menge des Parathyreoidgewebes, die nötig ist, um einerseits die akute tödliche Tetanie zu verhindern und andererseits noch Wachstumsstörungen eintreten zu lassen, können keine bestimmten Angaben gemacht werden. ERDHEIM<sup>5</sup> führte Teilexstirpationen an Ratten aus. Wurden beide Parathyreoidae zerstört, so wurden alle 24 Tiere bis auf zwei tetanisch. Das Zurücklassen einer halben Parathyreoidae ließ von 4 Tieren nur zwei sehr leicht tetanisch werden. Eine Parathyreoidae genügte, um von 8 Tieren 5 tetaniefrei zu lassen, während die anderen 3 Tiere nur sehr leicht erkrankten. Bei Katzen und Hunden traten nach Herausnahme eines oder zweier Epithelkörperchen weder tetanische Erscheinungen noch eine Änderung des Serumcalciumgehaltes auf<sup>6</sup> (vgl. Abb. 38 S. 249).

Die Hemmung des Skeletwachstums<sup>7</sup> bei relativer Parathyreoid-

<sup>1</sup> IKEDA, M.: Arb. med. Univ. Okayama 3, 347 (1932).

<sup>2</sup> BLUM. — CORONEDI, G.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 49, 39 (1908). — HOFMEISTER, F.: Dtsch. med. Wschr. 1896, 354.

<sup>3</sup> CORONEDI. — HOFMEISTER. — VASSALE, G., u. F. GENERALI: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 25, 459 (1896) u. a.

<sup>4</sup> BLUM. — VASSALE, G., u. A. DONAGGIO: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 27, 124 (1897). — GLEY. — EDMUNDS, W.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 5, Neur. Sect. 179 (1912). — Weitere Lit. bei BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl. 1, 160 (1916). — HAMMETT, F. S.: Amer. J. Physiol. 56, 196 (1921) Lit.

<sup>5</sup> ERDHEIM, J.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 16, 632 (1906).

<sup>6</sup> WEISS, A. G., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 108, 12 (1931). — Siehe auch MARINE, D.: J. of exper. Med. 19, 89 (1914). — DRAGSTEDT, L. R., u. A. C. SUDAN: Amer. J. Physiol. 77, 296, 307, 314, 321 (1926).

<sup>7</sup> ISELIN, H.: Dtsch. Z. Chir. 93, 494 (1908). — MOREL, L.: C. r. Soc. Biol. Paris 67, 780 (1909). — ERDHEIM, J.: Frankf. Z. Path. 7, 175 (1911). — HAMMETT, F. S.: Amer. J. Physiol. 63, 218 (1922); 68, 1 (1924); 70, 259

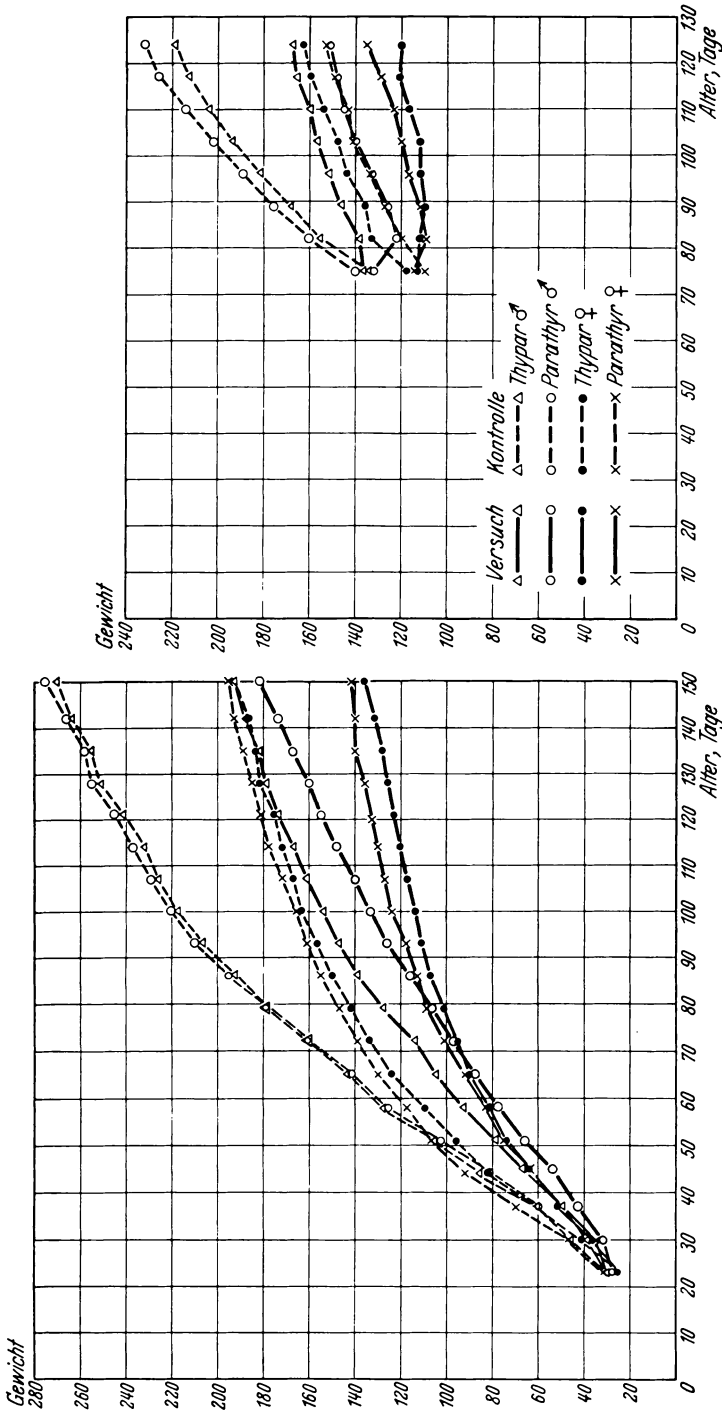


Abb. 40. Ratten. Einfluß der Exstirpation der Nebenschilddrüsen (Parathyry), bzw. der gleichzeitigen Exstirpation von Nebenschilddrüsen und Schilddrüse (Thypar) auf den Wachstumsverlauf der männlichen und weiblichen Ratte. Der Kurvenbeginn bezeichnet das Körpergewicht in Gramm (Ordinate) und das Alter der Tiere (Abszisse) am Tage der Operation der Versuchstiere (nach Hammett).



insuffizienz ist bei Ratten näher untersucht worden. Nach HAMMETTS Feststellungen ist die Hemmung bei weiblichen Tieren ausgesprochener als bei männlichen. Die Mitentfernung des Schilddrüsengewebes verstärkt die hemmende Wirkung der Parathyreoidentfernung. Bei ganz jungen Tieren ist die hemmende Wirkung des Parathyreoidausfalles weniger ausgesprochen als bei älteren wachsenden Tieren. In Perioden

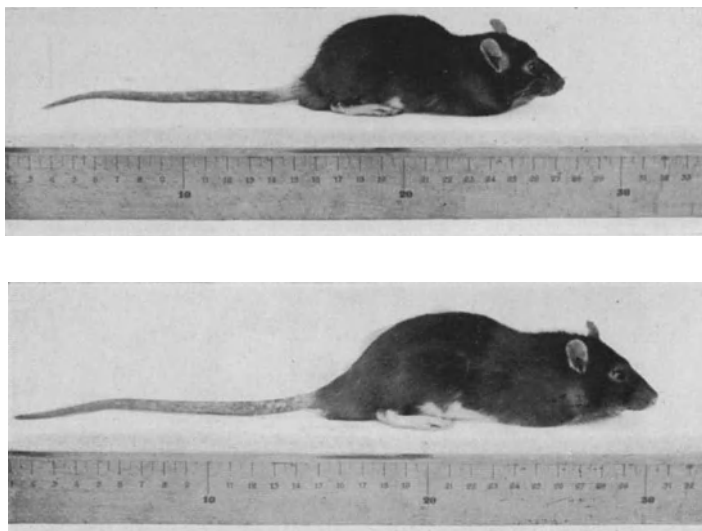


Abb. 41. Folgen der Entfernung der Epithelkörperchen auf das Wachstum.  
Oben: Parathyreidektomierte Ratte; unten: Kontrolltier desselben Wurfs.

Gewicht am Tage der Operation . . .	75 g	Kontrolle	76 g
„ nach 6 Wochen (Abbildung) . . .	97 g	„	126 g
„ „ 3 Monaten . . . . .	120 g	„	175 g

(Trendelenburg u. Bülbring.)

starker Wachstumshemmung sind Phasen rascheren Wachstums eingeschoben.

Über die Vollkommenheit der Verkalkung der Knochen derartiger Ratten gehen die Angaben auseinander. Nach ERDHEIM u. a.<sup>1</sup> ist die Verkalkung des während des physiologischen Knochenumbaus neugebildeten Knochengewebes schlecht, aber andere Untersucher<sup>2</sup> fanden

(1924); 76, 69 (1926); 81, 349 (1927). — *Endocrinology* 10, 29 (1926). — *J. exper. Zool.* 39, 465 (1924); 47, 95 (1927). — BLUM, F.: *Pflügers Arch.* 208, 318 (1925). — *Studien usw.* Jena 1925. — ASHER, D. W., u. J. H. JONES: *J. of biol. Chem.* 100, 333 (1933).

<sup>1</sup> ERDHEIM, J.: *Frankf. Z. Path.* 7, 175 (1911). — LEOPOLD, J. S., u. A. v. REUSS: *Wien. klin. Wschr.* 1908, 1243. — HAMMETT, F. S.: *J. of biol. Chem.* 72, 505 (1927).

<sup>2</sup> HOHLBAUM, J.: *Beitr. path. Anat.* 53, 91 (1912). — JOVANE, A., u. R. VAGLIO: *Pediatria* 18, 709 (1910).

histologisch normale Verkalkungen. Bei der chemischen Analyse des Kalkgehaltes der Knochen fand OGAWA<sup>1</sup> herabgesetzte Werte. Während der Durchschnittsgehalt der feuchten Knochen an CaO bei 11 Normaltieren 16,5% betrug, ergab sich bei 5 tetanischen Tieren, denen 2—8 Tage zuvor die Nebenschilddrüsen zerstört worden waren, nur im Durchschnitt 12,73%; bei drei Tieren, die 20—45 Tage zuvor operiert worden waren, lag der Durchschnittswert bei 14,6%.

Die Untersuchungen von BÜLBRING an jungen, wachsenden Ratten haben gezeigt, daß Veränderung des Calcium- (u. Phosphor-) gehaltes der Nahrung zu wechselnden Ergebnissen der Calciumanalysen des Knochens führt. Während bei normaler Kost eine Abnahme des Calciumgehaltes (der trockenen und fettfreien Knochen) deutlich erkennbar war, vermochte die Nebenschilddrüsenentfernung die durch calciumreiche Kost zustande kommende Abnahme des Knochenkalkgehaltes nicht zu verstärken; bei calciumarmer Kost war der Calciumgehalt eher höher als bei den gleichernährten Kontrolltieren.

Histologisch zeigen die Knochen parathyreopriver Tiere einen sehr geringen Knochenumbau. Die Osteoblasten sind spärlich, Osteoklasten sind im histologischen Bilde nur vereinzelt zu sehen.

Nach künstlich erzeugten Knochenbrüchen<sup>2</sup> ist bei Parathyroidmangel die Ausbildung des Callus gehemmt. Die Callusmasse bleibt an Gewicht zurück, die knorpelige Callusmasse bleibt länger bestehen, und der Wassergehalt des Callus ist stark vermehrt, der Gehalt an Calcium bleibt gering. OGAWA fand z. B. bei den Kontrolltieren 5,3—8,2% CaO im feuchten Callusgewebe, bei parathyreoidektomierten Tieren waren meist nur 1—2% zu finden.

Als weiterer klarer Ausdruck der Beziehungen der Nebenschilddrüsenfunktion zum Kalkstoffwechsel verkalkender Gewebe treten bei chronischem Parathyroidmangel Störungen der Zahnausbildung<sup>3</sup> auf. Wie ERDHEIM zuerst nachwies, treten auf der konvexen Seite der Nage-

<sup>1</sup> OGAWA, SH.: Arch. f. exper. Path. **109**, 83 (1925).

<sup>2</sup> CANAL, A.: Arch. Sci. med. **34**, 163 (1910). — MOREL, L.: C. r. Soc. Biol. Paris **67**, 780 (1909). — ERDHEIM. — BOEZ, L.: C. r. Soc. Biol. Paris **82**, 447 (1919). — DIETERICH, H.: Arch. klin. Chir. **136**, 387 (1925). — CHANDLER, S. B.: Anat. Rec. **35**, 7 (1927). — ROSS, D. E.: Arch. Surg. **16**, 922 (1928). — OGAWA, SH. — SPEED, K., u. D. L. RIDER: Arch. Surg. **21**, 679 (1930). — SHELLING, D. H.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 306 (1930). — HYODO, S.: Mitt. med. Fak. Tokyo **46**, 1327 (1932).

<sup>3</sup> ERDHEIM, J.: Münch. med. Wschr. **1906**, 1282. — Frankf. Z. Path. **7**, 175, 238, 295 (1911). — ISELIN, F.: Dtsch. Z. Chir. **93**, 494 (1908). — PFEIFFER u. MAYER. — TOYOFUKU, T.: Frankf. Z. Path. **7**, 249 (1911). — HOHLBAUM. — BLUM. — FARNER u. KLINGER. — IKUTA, N.: Acta medic. Keijo **11**, 35 (1928). — HAMMETT, F. S.: Amer. J. Physiol. **62**, 197 (1922); **70**, 259 (1924); **81**, 349 (1927). — Weitere Lit. bei HERXHEIMER a. a. O. S. 586. — BÜLBRING.

zähne der Nagetiere weiße Flecken auf. Die Zähne werden brüchig. Das nach dem Abbrechen nachwachsende Zahngewebe ist ebenfalls von abnormer Brüchigkeit.

Die histologische Untersuchung klärt die Ursache der Brüchigkeit auf. Die Odontoblasten werden atrophisch. Das von ihnen neugebildete Dentin verkalkt nicht oder nur unvollkommen. Die opaken Flecke beruhen auf Hemmungen der Bildung des Schmelzes.

Die Störungen der Zahnausbildung fallen in Perioden, in denen auch das allgemeine Körperwachstum besonders stark gehemmt ist<sup>1</sup>.

Häufig wurde das Auftreten einer doppelseitigen Katarakt beobachtet<sup>2</sup>. Diese hat die Form eines Schichtstars. Trophische Störungen treten weiter gelegentlich in der Hornhaut auf<sup>3</sup>; es stellen sich Trübungen der Hornhaut ein. Auch von Haarausfall<sup>4</sup> und von Störungen der Nagelbildung<sup>5</sup> wird berichtet.

Der Einfluß des chronischen Parathyreoidmangels auf den *Stoffwechsel* bedarf noch näherer Untersuchung. Die Gewichtszunahme wachsender parathyreidektomierter Ratten ist, wie nach der Hemmung des Skeletwachstums zu erwarten ist, stark vermindert<sup>6</sup>. Ob der Stoffwechsel auch unabhängig von dieser Hemmung des Körperwachstums beeinflußt wird, bleibt noch offen.

## VII. Beeinflussung der parathyreopriven Erscheinungen durch exogene Faktoren.

1. **Zufuhr von Salzen.** Daß die Zufuhr von *Calciumsalzen* die parathyreoprive Tetanie zum Schwinden bringt und lebenserhaltend wirkt, entdeckten unabhängig voneinander PARHON und URECHIA<sup>7</sup> sowie MAC CALLUM und VOEGTLIN<sup>8</sup>. Wie auch von anderen Untersuchern<sup>9</sup>

<sup>1</sup> HAMMETT.

<sup>2</sup> ERDHEIM, J.: Münch. med. Wschr. 1906, 1282 u. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 16, 632 (1906). — IVERSEN, T.: Arch. internat. Chir. 6, 255 (1913). — ADLER, L., u. H. THALER: Z. Geburtsh. 62, 194 (1908). — LUCKHARDT, A. B., u. J. BLUMENSTOCK: Amer. J. Physiol. 63, 409 (1923). — DRAGSTEDT, L. R., u. Mitarb.: Ebenda 69, 477 (1924). — BLUM u. a. (Lit. bei SIEGRIST, A.: Der graue Altersstar. Urban & Schwarzenberg 1928). — Siehe auch COLE, L.: Lancet 208, 13 (1930). — JUNG, A.: C. r. Soc. Biol. Paris 104, 101 (1930). — EDMUNDS, W.: Proc. roy. Soc. med. Sec. Ophthal. 9, 53 (1915). <sup>3</sup> BLUM.

<sup>4</sup> ADLER u. THALER. — BLUM. — PFEIFFER u. MAYER. — SHELLING, D. H.: J. of biol. Chem. 96, 195 (1932). <sup>5</sup> SHELLING.

<sup>6</sup> THOMPSON, R. Z. u. Mitarb.: J. of exper. Med. 21, 125 (1909). — BÜLRING. — HAMMETT, F. S.: Amer. J. Physiol. 63, 218 (1922/23); 76, 69 (1926).

<sup>7</sup> PARHON, C., u. C. URECHIA: C. r. Soc. Biol. Paris 64, 622 (1908).

<sup>8</sup> MAC CALLUM, W. G., u. C. VOEGTLIN: J. of exper. Med. 11, 118 (1908). — J. of Pharmacol. 2, 421 (1911).

<sup>9</sup> MARINE, D.: J. of exper. Med. 19, 89 (1913). — UNDERHILL, F. P. u. N. R. BLATHERWICK: J. of biol. Chem. 19, 119 (1914). — FROUIN, A.:

immer wieder festgestellt wurde, verschwinden die Übererregbarkeit der Nerven, die fibrillären Muskelzuckungen und die Krämpfe; die Tiere verhalten sich bei Zufuhr genügender Mengen wie normale Tiere.

Die tetanischen Erscheinungen werden durch die intravenöse Zufuhr fast augenblicklich beseitigt; entsprechend der Flüchtigkeit der Erhöhung der Blutcalciumwerte treten sie jedoch nach der Injektion innerhalb weniger Stunden wieder auf. Erneute Injektion hat den gleichen Erfolg.

Wenn einzelne Untersucher durch fortgesetzte Behandlung mit Calciumsalzen das Leben parathyreopriver Tiere nur verlängern, aber nicht dauernd erhalten konnten<sup>1</sup>, so liegt dies wohl daran, daß die dargegebenen Mengen zu klein waren. Durch genügend große Gaben läßt sich für die Dauer der Zufuhr das Auftreten der Tetanie auch während sehr langer Zeit verhindern<sup>2</sup>. Es müssen bei parathyreopriven Hunden täglich mehrere Gramm Calciumsalz pro Kilo gegeben werden<sup>3</sup>. Außer dem Chlorid sind auch das Carbonat, Nitrat, Acetat und Gluconat<sup>4</sup>, nicht dagegen das Phosphat (siehe S. 264) wirksam.

Auch die *Strontiumsalze*<sup>5</sup> wirken krampfaufhebend; offenbar können die Sr-Ionen die fehlenden Ca-Ionen ersetzen. Doch stehen sie an Wirksamkeit hinter den Calciumsalzen wesentlich zurück.

Ob eine andersartige Wirkung der Strontiumsalze an der Beeinflussung der Krämpfe beteiligt ist, ist nicht geklärt. Nach COMEL<sup>6</sup> kann die parathyreoprive Tetanie der Hunde nur durch toxische Dosen von Strontiumsalzen gebessert werden. Die Lebensdauer wird nicht verlängert.

Infolge ihrer narkotischen Wirksamkeit wirken weiter die *Magnesiumsalze*<sup>7</sup> wie gegen andere Krämpfe, auch auf die parathyreopriven Krämpfe

C. r. Acad. Sci. Paris **158**, 1662 (1909). — C. r. Soc. Biol. Paris **72**, 249 (1912). — CARLSON, A. J., u. CL. JACOBSON: Amer. J. Physiol. **28**, 133 (1911). — ARTHUR, M., u. M. SCHAUFERMANN: Arch. Physiol. et Path. gén. **12**, 177 (1910). — EDMUNDS, W.: J. of Path. **14**, 288 (1910); **16**, 481 (1912). — BIEDL, A.: Inn. Sekr. 4. Aufl., Bd. I, S. 303, 1922. — INOUE, T.: Amer. J. Physiol. **70**, 524 (1924). — SALVESEN, H. A.: J. of biol. Chem. **56**, 443 (1923). — DRAGSTEDT, L. R., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **69**, 477 (1924). — BLUM, F.: Studien . . . . 1925. — BÜLBRING. — SHELLING.

<sup>1</sup> PARHON u. URECHIA. — MARINE. — ARTHUR u. SCHAUFERMANN.

<sup>2</sup> FROUIN. — LUCKHARDT, A. B., u. B. GOLDBERG: J. Amer. med. Assoc. **80**, 79 (1923). — SALVESEN, H. A.: J. of biol. Chem. **56**, 443 (1923).

<sup>3</sup> DRAGSTEDT, L. R., u. A. C. SUDAN: Amer. J. Physiol. **77**, 296 (1926).

<sup>4</sup> BOURNS, E.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 546 (1932).

<sup>5</sup> VOEGTLIN u. MAC CALLUM. — CARLSON u. JACOBSON. — BERKELEY, W. N., u. S. P. BEEBE: J. of exper. Med. **11**, 118 (1909). — DRAGSTEDT u. SUDAN. — DRAGSTEDT, L. R.: Amer. J. Physiol. **72**, 205 (1925). — SWINGLE, W. W., u. W. F. WENNER: Amer. J. Physiol. **72**, 205 (1925).

<sup>6</sup> COMEL, M.: Arch. di Fisiol. **29**, 159 (1930).

<sup>7</sup> FROUIN. — MAC CALLUM u. VOEGTLIN. — BERKELEY u. BEEBE. —

antagonistisch ein. Aber die mit Magnesiumsalzen behandelten Tiere verhalten sich nicht wie normale Tiere, sondern weisen Zeichen der allgemeinen Narkose auf.

Durch wiederholte intraperitoneale Zufuhr von Magnesiumsulfat (5 ccm 1% Magn.sulfuric. cryst. alle 5 Stunden) gelingt es, parathyreoprive Ratten vor dem Tod an der akuten Tetanie zu bewahren. Nach einer Woche können die Injektionen beendet werden, die Tiere haben inzwischen offenbar genügend kompensatorisches Parathyreoidgewebe gebildet, um gegen die akute Tetanie geschützt zu sein<sup>1</sup>.

*Bariumsalze* haben in nichtgiftigen Gaben keine antagonistischen Wirkungen<sup>2</sup>. Unwirksam sind auch die *Kaliumsalze*<sup>2</sup>. *Natriumsalze*<sup>2</sup> heben die Krämpfe vorübergehend dann auf, wenn sie in hypertonischer Lösung gegeben werden. Aber dabei schwindet die Übererregbarkeit der motorischen Nerven nicht. *Lanthan-* und *Thoriumsalze* sind schwach wirksam<sup>3</sup>. *Kadmiumsalze* sind unwirksam<sup>4</sup>.

**2. Azidose.** Tetanievermindernd wirken alle Eingriffe, die das Säuren-Basengleichgewicht des Körpers im Sinne einer Azidose verschieben. Nach der Zufuhr von Salzsäure<sup>5</sup>, während der Einatmung von Kohlendioxid<sup>6</sup> (die zu einer Erhöhung der Milchsäuremengen des Blutes führt) sowie nach der Einverleibung von *Ammoniumchlorid*<sup>7</sup> (das Ammoniumchlorid wirkt azidotisch, da das NH<sub>4</sub> in den neutralen Harnstoff übergeführt wird) hören die Krämpfe auf. Diese Wirkung ist wohl sicher auf eine Begünstigung der Calciummobilisierung, wie sie bei jeder Azidose zu beobachten ist, und auf eine Besserung der Calciumdissoziation in den Körperflüssigkeiten infolge Senkung des Phosphorgehaltes der Körperflüssigkeiten zurückzuführen. Auch die durch Schädigung der Nieren mit Uran erzeugte Azidose hemmt die parathyreoprive Tetanie<sup>8</sup>.

*Zufuhr von Alkali* wirkt durch Herabsetzung der Calciumionenkonzentration tetaniebegünstigend<sup>9</sup>.

BLUM. — DERS. u. F. BINSWANGER: Weitere Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1927. — JUNG FR. T., u. F. COOK: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 586 (1927). — WENNER, W. F.: Amer. J. Physiol. **81**, 392 (1927).

<sup>1</sup> JUNG u. COOK.

<sup>2</sup> MAC CALLUM u. VOEGTLIN. — CARLSON u. JACOBSON. — WENNER.

<sup>3</sup> FROUIN, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **68**, 313 (1910). <sup>4</sup> WENNER.

<sup>5</sup> MAC CALLUM u. VOEGTLIN. — GREENWALD, I.: J. of biol. Chem. **67**, 1 (1926). — WILSON, D. W.: J. of biol. Chem. **21**, 169 (1915).

<sup>6</sup> SWINGLE, W. W., u. Mitarb.: Physiologic. Zool. **1**, 172 (1928). — BRYAN, W. R., u. W. E. GARREY: Amer. J. Physiol. **98**, 194 (1931).

<sup>7</sup> BOYD, T. E. u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **77**, 225 (1926). — WENNER, W. F.: Amer. J. Physiol. **81**, 612 (1927).

<sup>8</sup> SWINGLE, W. W.: Physiologic. Zool. **1**, 496 (1928).

<sup>9</sup> WILSON u. Mitarb. u. a.

Die Hyperventilation führt bekanntlich, wie zuerst VERNON und HENDERSON nachgewiesen haben, bei gesunden Individuen zu tetanischen Erscheinungen<sup>1</sup>. Zweifellos fördert die Hyperpnoe, die oft bei parathyreopriven Tieren zu beobachten ist, die Tetanie — und zwar dadurch, daß die Verschiebung der H-Ionenkonzentration durch das Fortventilieren der Kohlensäure die Dissoziation der Calciumverbindungen zurückdrängt.

Besonders ausgesprochen ist die Verschlimmerung der Tetanie durch Hyperventilation beim Hunde<sup>2</sup>, bei dem jede Erhöhung der Körpertemperatur notwendig zu einer stärkeren Hyperpnoe führt. Ein kaltes Bad hebt in diesem Falle den Tetanieanfall auf, da die Hyperventilation dadurch beseitigt wird, während Abkühlung<sup>3</sup> im allgemeinen die Tetanie eher begünstigt.

**3. Aderlaß, Bluttransfusion usw.** Starke Aderlässe lassen die motorische Übererregbarkeit und die tetanischen Erscheinungen für einige Zeit verschwinden. Diese Tatsache darf nicht als Stütze der Vergiftungstheorie verwertet werden, da nach Aderlässen die Blutcalciumwerte ansteigen<sup>4</sup>.

Die Transfusion von normalem Blut oder Serum wirkt oft tetanievermindernd. Bei der Dialyse gegen calciumarme Flüssigkeit verliert das Blut diese Wirkung<sup>5</sup>. Offenbar üben die Calciumverbindungen des Blutes diesen günstigen Einfluß aus.

Auf unbekannte Weise wirkt die wiederholte Infusion sehr großer Mengen von Ringerlösung in die Vene parathyreopriver tetanischer Hunde tetaniebeseitigend und lebenserhaltend; auch wenn calciumfreie Ringerlösung verwandt wird, ist die antagonistische Wirkung zu beobachten<sup>6</sup>.

**4. Nahrung.** Tetaniebegünstigend wirkt ein hoher Phosphatgehalt<sup>7</sup>

<sup>1</sup> VERNON, H. M.: *J. of Physiol.* **38**, 18 (1909). — HENDERSON, Y.: *Amer. J. Physiol.* **25**, 310 (1909). — HILL, L., u. M. FLACK: *J. of Physiol.* **40**, 33 (1910). — COLLIP, J. B., u. G. L. BACKUS: *Amer. J. Physiol.* **51**, 568 (1920). — GRANT, S. B., u. A. GOLDMANN: *Ebenda* **52**, 209 (1920) u. a. — PATON, D. N., u. L. FINDLAY: *Quart. J. exper. Physiol.* **10**, 315 (1917).

<sup>2</sup> BRYAN u. GARREY.

<sup>3</sup> Siehe DRAGSTEDT, L. R.: *Physiol. Rev.* **7**, 499 (1927).

<sup>4</sup> SWINGLE, W. W., u. W. F. WENNER: *Amer. J. Physiol.* **75**, 372 (1925). — PARHON, C. I., u. Mitarb.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 437 (1930). — Siehe auch CHEYMOL, J., u. A. QUINQUAUD: *Sang* **6**, 1004 (1932).

<sup>5</sup> MAC CALLUM, W. G., u. Mitarb.: *J. of exper. Med.* **20**, 149 (1914). — Siehe auch JACOBSON, CL.: *Amer. J. Physiol.* **30**, 47 (1912). — PARHON, C. I., u. H. DEREVICI: *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 37 (1929).

<sup>6</sup> LUCKHARDT, A. B., u. PH. J. ROSENBLUM: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **19**, 129 (1921).

<sup>7</sup> GREENWALD, I.: *J. of biol. Chem.* **59**, 329 (1924); **61**, 649 (1924); **67**, 1 (1926). — SHELLING, D. H.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 301 (1930). — *J. of biol. Chem.* **96**, 195 (1932). — Siehe auch STARKENSTEIN.

der Nahrung. Diese Wirkung ist nur zum Teil auf Erhöhung des Phosphatgehaltes im Serum zurückzuführen. Hoher Phosphatgehalt der Nahrung führt außerdem, wie SHELLING gezeigt hat, bei parathyreoopriven Ratten — nicht bei normalen Tieren — rasch zu einer Anorexie, die auch bei calciumreicher Nahrung die Calciumaufnahme unzureichend macht. Außer Verschlimmerung der tetanischen Erscheinungen ist ein starker Gewichtsverlust die Folge dieser Anorexie. Sie wird nur hervorgerufen durch Orthophosphat und Pyrophosphat, nicht dagegen durch Zulagen von Metaphosphat und Hypophosphit. (Ob diese letzteren beiden Salze nicht resorbiert werden, oder ob sie nicht biologisch wirksam sind, ist nicht bekannt.)

Von sehr vielen Untersuchern wird angegeben, daß die Verfütterung von Fleisch die tetanischen Erscheinungen, das Auftreten der Nervenübererregbarkeit und der Krämpfe bei Fleischfressern begünstigt<sup>1</sup>. Die mit Fleisch zugeführten Calciummengen sind verhältnismäßig klein<sup>2</sup>. Aber die tetaniebegünstigende Wirkung des Fleisches scheint nicht nur die Folge einer Calciumarmut zu sein. Vielleicht hat der relativ hohe Gehalt an Phosphor eine Bedeutung<sup>3</sup>. Die Annahme, daß im Stoffwechsel des parathyreoopriven Tieres aus Eiweiß giftige Stoffe gebildet werden<sup>4</sup> — man hat besonders an Guanidin gedacht —, ist experimentell nicht begründet. Bei Ratten begünstigt die Ernährung mit Fleisch die Tetanie nicht<sup>5</sup>.

Durch geeignete Diätformen kann dagegen beim Fleischfresser das Auftreten von Krämpfen verhindert werden. Nach BLUM u. a.<sup>6</sup> bleiben bei reichlicher Milcheinverleibung die Krämpfe aus, das Leben wird erhalten. Schützend wirkt nach BLUM auch die Aufnahme von Blut normaler Tiere. Da nach ihm das Blut parathyreoopriver Tiere keine Schutzwirkung hat, nimmt er an, daß das Blut sowie die Milch durch den Gehalt an einer Vorstufe des Parathyreoidhormons schützend wirke

---

<sup>1</sup> EISELSBERG, A. v.: Arch. klin. Chir. **49**, 207 (1895). — BREISACHER, L.: Arch. f. Physiol. **1890**, 509. — MARINE, D.: J. of exper. Med. **19**, 89 (1914). — MASSAGLIA, A. C.: Endocrinology **5**, 309 (1921). — SALVESEN. — PATON u. FINDLAY. — BLUM. — SINELNIKOFF, E. J.: Pflügers Arch. **207**, 351 (1924). — DRAGSTEDT, L. R. u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **65**, 503 (1923) u. a.

<sup>2</sup> SALVESEN, H. A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 24 (1923).

<sup>3</sup> GREENWALD, I.: J. of biol. Chem. **67**, 1 (1926).

<sup>4</sup> SINELNIKOFF. — DRAGSTEDT, L. R., u. S. C. PEACOCK: Amer. J. Physiol. **70**, 424 (1926).

<sup>5</sup> HAMMETT, F. S.: Amer. J. Physiol. **63**, 151 (1922—23.)

<sup>6</sup> BLUM, F.: Pflügers Arch. **208**, 318 (1925). — Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1925. — Ders. u. F. BINSWANGER: Weitere Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1927. — SALVESEN. — MASSAGLIA. — Siehe dagegen DRAGSTEDT, L. R., u. A. C. SUDAN: Amer. J. Physiol. **77**, 296 (1926).

(siehe auch S. 228). Aber mehrere Nachuntersucher<sup>1</sup> konnten sich nicht von der Richtigkeit der BLUMSchen Annahmen überzeugen. Es ist wahrscheinlicher, daß die Ernährung mit Blut und Milch auf eine noch nicht völlig geklärte Weise die Calciumbilanz des Körpers günstiger gestaltet für die Verhinderung der Tetanie<sup>2</sup>.

Die Verfütterung von Milch, der das Calcium entzogen worden ist, schützt nicht mehr<sup>3</sup>. Nach BLUM und BINSWANGER steigen die Blutcalciumwerte nach der Schutzkost, nach PARHON und Mitarbeiter<sup>4</sup> nach schützenden Milchinjektionen an; SALVESEN vermißte eine Erhöhung der Blutcalciumwerte nach schützender Milchkost.

Nach DRAGSTEDT und Mitarbeitern sowie anderen<sup>5</sup> hemmt die Verfütterung von viel *Lactose* mit Sicherheit die parathyreoiprive Tetanie der Fleischfresser. Gleiche Wirkung hat die Galaktosezufuhr.

DRAGSTEDT und Mitarbeiter nehmen an, daß die Lactosetherapie die Bildung toxischer Stoffe durch proteolytische Bakterien im Darne verhindert. Aber es ist wahrscheinlicher, daß die Schutzwirkung mit der Tatsache zusammenhängt, daß der Kot nach der Verfütterung von Brot, Milch und Lactose stark sauer reagiert<sup>6</sup>. Die Kost dürfte also eine Azidose zur Folge haben; auch ist sie sehr arm an Phosphaten<sup>7</sup>.

Nach INOUYE steigt der Blutcalciumgehalt bei Lactosekost an, während FRANK und Mitarbeiter<sup>8</sup> eine Zunahme vermißten. Auch GREENWALD und GROSS<sup>9</sup> nehmen an, daß die Lactosezufuhr, die nach ihnen nur dann schützt, wenn daneben reichlich Calcium gegeben wird, auf dem Umweg über den Calciumstoffwechsel günstig wirkt.

Auch die Dextrosezufuhr hat eine geringe tetaniehemmende Wirkung bei parathyreoipriven Tieren, vermutlich infolge einer Senkung der Blutphosphatmengen<sup>10</sup>.

Tetaniebegünstigend wirkt die Verlangsamung des Transports der

<sup>1</sup> GREENWALD, I.: Pflügers Arch. **218**, 169 (1927). — KOEHLER, M.: Biochem. Z. **175**, 27 (1926).

<sup>2</sup> GREENWALD, I.: Vortr. physiol. Kongr. Stockholm 1926.

<sup>3</sup> SALVESEN.

<sup>4</sup> PARHON, C. I., u. H. DEREVICI: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 37 (1929).

<sup>5</sup> DRAGSTEDT, L. R. u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **64**, 424 (1923); **65**, 368 (1923); **70**, 424 (1926). — INOUYE, T.: Ebenda 524. — Siehe auch McCULLAGH, E. P., u. D. R. McCULLAGH: J. Labor. a. clin. Med. **17**, 754 (1932).

<sup>6</sup> DRAGSTEDT, L. R., u. S. C. PEACOCK: Amer. J. Physiol. **70**, 424 (1926).

<sup>7</sup> GREENWALD, I.: J. of biol. Chem. **67**, 1 (1926). — Siehe auch SHELLING.

<sup>8</sup> FRANK, E. u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **115**, 48 (1926).

<sup>9</sup> GREENWALD, I., u. J. GROSS: J. of biol. Chem. **82**, 531 (1929).

<sup>10</sup> REED, C. J.: Amer. J. Physiol. **85**, 402 (1928); **89**, 230 (1929). — ELLIS, M. M.: Biochemic. J. **22**, 940 (1928). — Siehe auch UNDERHILL, F. P., u. N. R. BLATHERWICK: J. of biol. Chem. **19**, 119 (1914).



Nahrungsmittel durch die Verdauungswege<sup>1</sup>; auf welche Weise diese Wirkung zustande kommt, ist unbekannt. Die Entfernung des Dickdarms bei parathyreopriven Hunden<sup>2</sup> mildert die tetanischen Erscheinungen, hebt sie aber nicht auf. Unbekannt ist der Weg, auf dem die Verfütterung von großen Mengen von *Kaolin*<sup>3</sup> tetaniehemmend wirkt.

Das Leberparenchym scheidet beträchtliche Mengen von Calcium in die Galle aus. Die Verhinderung dieses Calciumverlustes dürfte die Ursache dafür sein, daß nach der *Gallengangunterbindung* die Tetanie parathyreopriver Hunde milder verläuft<sup>4</sup>.

**5. Bestrahltes Ergosterin und Licht.** Eine sehr ausgesprochene Wirkung auf die Tetanie der Nebenschilddrüsenlosen Tiere übt die Zufuhr von bestrahltem *Ergosterin* aus. Entgegen den Angaben von HESS und Mitarbeitern<sup>5</sup>, nach denen das bestrahlte Ergosterin bei thyreo-parathyreopriven Hunden keine Vermehrung der Blut-Calciumwerte mehr bewirken soll, kann man sowohl durch Darreichung von Lebertran<sup>6</sup> als von bestrahltem Ergosterin<sup>7</sup> das Absinken des Calciumgehaltes im Blut auch der parathyreopriven Tiere verhindern und damit den Ausbruch der tetanischen Erscheinungen verhindern. Die starke Gewichtsabnahme, welche bei erwachsenen Ratten, besonders bei calciumarmer

<sup>1</sup> DRAGSTEDT, L. R., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **65**, 503 (1923).

<sup>2</sup> OLDBERG, S. E., u. E. L. WALSH: Amer. J. Physiol. **85**, 531 (1928). — TSAI, CH., u. F. Y. HSU: Nach Ber. Physiol. **51**, 517 (1929).

<sup>3</sup> DRAGSTEDT, L. R.: Amer. J. Physiol. **72**, 205 (1925). — Ders. u. Mitarb.: Ebenda **77**, 314 (1926). — Siehe auch LARSON, E., u. L. A. ELKOURIE: Ebenda **83**, 231 (1927).

<sup>4</sup> BROUGHER, J. C.: Amer. J. Physiol. **86**, 39 (1928). — Siehe auch BUCHBINDER, W. C., u. R. KERN: Arch. int. Med. **41**, 754 (1928). — TSAI u. HSU.

<sup>5</sup> HESS, A. F., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 555 (1929).

<sup>6</sup> JONES, J. H.: J. of biol. Chem. **70**, 647 (1926). — BROUGHER, J. C.: Amer. J. Physiol. **84**, 583 (1928).

<sup>7</sup> BROUGHER, J. C.: Amer. J. Physiol. **86**, 538 (1928); **87**, 221 (1928). — GREENWALD, I., u. J. GROSS: J. of biol. Chem. **82**, 505 (1929). — URECHIA, C. J., u. G. POPOVICIU: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 405 (1928). — DEMOLE, W., u. A. CHRIST: Arch. f. exper. Path. **146**, 361 (1929). — Ders. u. FROMHERZ: Ebenda 347. — COMEL, M.: Arch. di Fisiol. **29**, 123 (1930). — GANFINI, G.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **5**, 953 (1930). — HOLTZ, F., u. E. SCHREIBER: Z. physiol. Chem. **1911** (1930). — SHELLING, D. H.: Proc. Soc., exper. Biol. a. Med. **28**, 303 (1930) und J. of biol. Chem. **96**, 215 (1932). — SPIES, J. W., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 527 (1931). — LESNÉ, E., u. Mitarb.: J. Physiol. et Path. gén. **29**, 742 (1931). — CHEYMOL, J., u. A. QUINQUAUD: J. Pharmacie **16**, 190 (1932). — SPRETER, T. v.: Z. exper. Med. **85**, 19 (1932). — BRAND, TH. v., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **167**, 113 (1932). — SCHULTZER, P.: Ugeskr. Laeg. (dän.) **94**, 485 (1932). — ASHER, D. W., u. J. H. JONES: J. of biol. Chem. **100**, 333 (1933). — JONES, J. H.: Ebenda S. 343. — KOZELKA, F. L., u. Mitarb.: Ebenda S. 715.

Ernährung, nach der Entfernung der Nebenschilddrüsen auftritt, läßt sich durch fortgesetzte Zulage von bestrahltem Ergosterin zum Futter ebenso beseitigen, wie die Tetaniebereitschaft dieser Tiere. Bei geeigneter Dosierung konnten Körpergewicht und Calciumgehalt des Blutes monatelang im Bereich der Werte normaler Tiere gehalten werden<sup>1</sup>.

Wenn vor der Entfernung der Parathyreoideae große Gaben von bestrahltem Ergosterin gegeben werden, läßt sich das Leben wochenlang erhalten. Dauernde Weiterdarreichung wirkt dauernd lebenserhaltend. Ergosterin, das nach dem Auftreten der Krämpfe gegeben wird, hat keine sichere Wirkung mehr. Nach der Ergosterinzufuhr treten bei

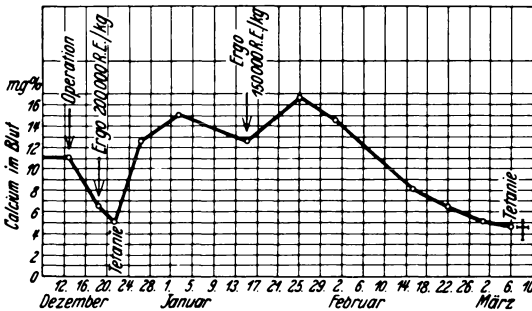


Abb. 42. Wirkung von bestrahltem Ergosterin auf den Calciumgehalt des Blutes und auf den Verlauf der Tetanie nach Parathyreoidektomie. Hund, 22 kg; am 18. XII. und am 15. I. wurden 200 000 bzw. 150 000 Ratten-Einheiten Vitamin D pro kg zugeführt. Zwei Monate nach der totalen Parathyreoidektomie (am 10. II.) war der Hund noch ganz gesund. (Demole u. Christ.)

parathyreopriven Hunden Verkalkungen der inneren Organe auf, und zwar in stärkerem Maße als bei normalen Tieren. Der die Tetanie günstig beeinflussende Effekt der Bestrahlungsprodukte des Ergosterins geht, wie es scheint, nicht der antirachitischen Wirkung parallel<sup>2</sup>.

Auch die Behandlung der Tiere vor der Operation mit *Ultraviolettstrahlen*<sup>3</sup> wirkt auf die Erscheinungen des Nebenschilddrüsenmangels günstig ein, doch ist die Bestrahlung nicht imstande, das Leben dauernd zu erhalten. Zweifellos ist die Wirkung der Ultraviolettstrahlen ein Ergosterineffekt.

(Über die Einwirkung des Lebertrans, des Ergosterins und der ultravioletten Strahlen auf die Parathyreoidfunktion siehe S. 288.)

**6. Sonstige Faktoren.** Unter sonstigen krampf begünstigenden Faktoren sind folgende zu erwähnen:

*Muskelarbeit*<sup>4</sup> verstärkt bei thyreo-parathyreopriven Tieren die tetanischen Erscheinungen.

<sup>1</sup> SHELLING, D. H.: J. of biol. Chem. **96**, 215 (1932).

<sup>2</sup> HOLTZ u. SCHREIBER. — BRAND u. Mitarb. — POPOVICIU, G., u. J. J. NITZESCU: Z. exper. Med. **81**, 656 (1932).

<sup>3</sup> SWINGLE, W. W., u. J. G. RHEINHOLD: Amer. J. Physiol. **75**, 59 (1925). — JONES, J. H., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **86**, 267 (1930).

<sup>4</sup> MASSAGLIA, A. C.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **48**, 109 (1907/08); **50**, 367 (1908/09). — DRAGSTEDT, L. E., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **65**, 368 (1923).

Erhöhung der *Außentemperatur*<sup>1</sup> wirkt krampfbegünstigend.

Zahlreiche *Gifte*<sup>2</sup>, darunter Histamin, Guanidin<sup>3</sup> wirken bei parathyreoopriven Tieren krampfauslösend oder -verstärkend.

Über den Einfluß der Brunst, der Schwangerschaft, und der Lactation auf die Tetanie siehe S. 291.

### VIII. Zufuhr von Nebenschilddrüsenhormon.

#### a) Wirbellose Tiere.

Nach wiederholter Injektion von COLLIP-Hormon bei Krebsen (*Astacus fluviatilis*) sollen die Kalkkonkremente in der Magenwand dieser Tiere an Gewicht zunehmen. Ein sicherer Einfluß auf den Kalkgehalt der Konkremente war nicht nachzuweisen<sup>4</sup>.

#### b) Kaltblüter.

Bei Kaulquappen fördert die Epithelkörperchenverfütterung nach ROMEIS<sup>5</sup> das Wachstum. GESSNER<sup>6</sup> konnte jedoch eine Wachstumsbeeinflussung bei Anurenlarven nicht feststellen. Die spontane physiologische Metamorphose verläuft nach ihm bei Verfütterung von Nebenschilddrüsen unverändert; dagegen wird die durch Schilddrüsenstoffe hervorgerufene Metamorphose der Kaulquappen deutlich gehemmt. Ob diese Wirkungen auf das tetanieverhindernde Hormon zu beziehen sind, muß noch durch Versuche mit wirksamen Hormonpräparaten sichergestellt werden.

Normale Frösche vertragen bei parenteraler Zufuhr große Dosen von wirksamen Nebenschilddrüsenpräparaten, ohne daß schwerere Erscheinungen auftreten. So sah WAGGENER<sup>7</sup> nach Injektion von 483 Einheiten COLLIPschen Hormons innerhalb von 6 Tagen bei *Rana catesbiana* außer einer Depression keine Nebenwirkungen auftreten. Der Calciumgehalt des Blutes stieg nach mehrmaliger Injektion von 20 Einheiten täglich an, z. B. von 9,7 bzw. 11,7 mg% auf 12,5 bzw. 14,5 mg%. Die durch Epithelkörperchenexstirpation erzeugte Tetanie dieser Tiere, ließ sich durch eine solche Injektionsbehandlung nicht sicher beeinflussen.

<sup>1</sup> BOLDYREFF, W. N.: Zbl. Physiol. **22**, 310 (1908). — BLUM, F.: Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1925. — DRAGSTEDT u. Mitarb. u. a. — BRYAN u. GARREY.

<sup>2</sup> RUDINGER, C.: Erg. inn. Med. u. Kinderhkd. **2**, 221 (1908).

<sup>3</sup> PATON, D. N., u. L. FINDLAY: Quart. J. exper. Physiol. **10**, 315 (1917). — DRAGSTEDT, L. E., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **65**, 368 (1923). — Ders.: Physiologic. Rev. **7**, 499 (1927).

<sup>4</sup> PARHON, C. I., u. H. DEREVICI: C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 643 (1932).

<sup>5</sup> ROMEIS, B.: Z. exper. Med. **5**, 99 (1910). — Amer. J. Physiol. **75**, 358 (1925).

<sup>6</sup> GESSNER, O.: Z. exper. Med. **82**, 357 (1932).

<sup>7</sup> WAGGENER, R. A.: J. of exper. Zool. **57**, 13 (1930).

## c) Vögel.

Bei Hähnen<sup>1</sup> und bei nichtlegenden oder bei mausernden Hühnern<sup>2</sup> ist die Injektion von wirksamen Nebenschilddrüsenauszügen ohne Einfluß auf den Calciumgehalt des Blutes; bei unreifen wachsenden Hühnern<sup>3</sup> wird der Calciumspiegel nach großen Dosen deutlich erhöht. Legende Hennen, welchen täglich 20—50 Einheiten COLLIP-Hormon intramuskulär injiziert wurde, starben nach 2—11 Tagen. Der Calciumgehalt des Blutes fiel meist etwas ab, während der Phosphorgehalt anstieg. In den Capillaren der Lunge und der Nierenglomeruli und in den Gefäßen der Leber und der Milz wurden intravaskuläre Ablagerungen aus Calciumphosphat gefunden. An den Knochen oder an den Epithelkörperchen waren keine Veränderungen festzustellen<sup>4</sup>.

## d) Säugetiere.

**1. Beseitigung der Tetanie.** Alle Versuche, durch Verfütterung von Nebenschilddrüsen die tetanischen Erscheinungen nach dem Parathyreoidausfall bei Warmblütern zu beseitigen, schlugen fehl<sup>5</sup>. Auf die angeblichen Wirkungen, die nach der Verfütterung von Nebenschilddrüsen auftreten sollen, wird hier nicht eingegangen. Denn nach neueren Feststellungen (s. S. 239) ist das aus den Nebenschilddrüsen ausgezogene Hormon zweifellos nach oraler Einverleibung vollkommen unwirksam.

Daß geeignet bereitete (siehe S. 233) Auszüge aus Nebenschilddrüsen die parathyreoprive Tetanie der Säugetiere beseitigen können, wiesen als erste BERMAN<sup>6</sup>, COLLIP<sup>7</sup> sowie FISHER und LARSON<sup>8</sup> unabhängig voneinander 1923—25 nach. Die motorische Übererregbarkeit und die Krampferscheinungen verschwinden innerhalb weniger Stunden für die Dauer vieler Stunden nach der parenteralen Einverleibung. Die Verfütterung der Auszüge, die parenteral wohl wirksam sind, ist völlig wirkungslos<sup>9</sup>.

Durch die nähere Analyse der Wirkungsweise des Parathyreoidauszugs, besonders durch COLLIP und seine Mitarbeiter, ist sicher-

<sup>1</sup> MACOWAN, M. M.: Quart. J. exper. Physiol. **21**, 383 (1932).

<sup>2</sup> COLLIP, J. B.: Canad. med. Assoc. J. **24**, 646 (1931). — MACOWAN.

<sup>3</sup> MACOWAN. <sup>4</sup> Mc GOWAN, J. P.: Biochemic. J. **26**, 1138 (1932).

<sup>5</sup> Z. B. bei EDMUNDS, W.: J. of Path. **21**, 23 (1916—17). — WAUD u. LUCKHARDT: Zit. nach DRAGSTEDT, L. R.: Physiologic. Rev. **7**, 499 (1927). — BLUM, F.: Pflügers Arch. **208**, 318 (1925). — BLUM u. BINSWANGER.

<sup>6</sup> BERMAN, L.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 465 (1923).

<sup>7</sup> COLLIP, J. B.: J. of biol. Chem. **63**, 395 (1925). — Medicine **5**, 1 (1926). — Amer. J. Physiol. **76**, 219, 472 (1926). — Ders. u. E. P. CLARK: J. of biol. Chem. **64**, 485 (1925). — Dies. u. J. W. SCOTT: Ebenda **63**, 439 (1925). — THOMSON, D. L., u. J. B. COLLIP: Physiologic. Rev. **12**, 309 (1932).

<sup>8</sup> FISHER, N. F., u. E. LARSON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 447 (1925). — Amer. J. Physiol. **75**, 93 (1925).

<sup>9</sup> COLLIP.

gestellt, daß jene Auszüge, soweit sie untersucht sind, alle Störungen des Nebenschilddrüsenmangels beseitigen, also zweifellos erlauben, eine vollwertige Hormon-Substitutionstherapie zu treiben.

**2. Mineralstoffwechsel.** Am sorgfältigsten untersucht wurde die Wirkung der hormonhaltigen Auszüge auf den Mineralstoffwechsel. Bei parathyreopriven und bei normalen Hunden und Katzen<sup>1</sup> wird der Kalkgehalt der Blutflüssigkeit vermehrt. Katzen sind weniger empfindlich und reagieren viel weniger gleichmäßig: Nach einer einmaligen subcutanen oder intramuskulären Einspritzung ist das Maximum der Erhöhung der Calciumwerte der Blutflüssigkeit beim Hunde erst nach etwa 12—24 Stunden, meist nach 15—18 Stunden erreicht. Der nichtdiffusible Anteil der Calciumverbindungen des Blutes wird besonders stark erhöht<sup>2</sup>.

Das Wiederabsinken auf den Ausgangswert nimmt etwa die gleiche Zeit in Anspruch. Die Werte können auf über 15 mg% steigen. Gehen sie noch höher — maximal bis etwa über 20 mg% —, so treten die weiter unten geschilderten, für eine Erhöhung der Blutkalkwerte typischen Vergiftungserscheinungen auf. Die intravenöse Injektion steigert die Calciumwerte im Blute des Hundes weniger stark, das Maximum der Wirkung wird bereits in 4—8 Stunden erreicht<sup>3</sup>. Die Höhe der Vermehrung des Blutcalciums geht der Größe der Gabe annähernd parallel. Sie ist bei parathyreopriven und bei nor-

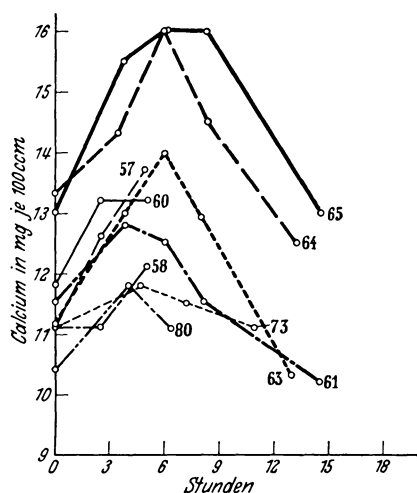


Abb. 43. Wirkung einer einmaligen subcutanen Injektion von Parathyreoidhormon auf den Calciumgehalt des Blutes normaler Hunde.

Hund 57, männl. 18 kg	20 ccm	Extrakt = 10 Drüsen
„ 58, weibl. 15 „	10 „	„ = 5 „
„ 64, männl. 14 „	10 „	„ = 5 „
„ 65, „ 22 „	10 „	„ = 5 „
„ 63, „ 16 „	5 „	„ = 2,5 „
„ 61, weibl. 16,5 kg	3 „	„ = 1,5 „
„ 60, männl. 11 „	2,5 ccm	„ = 1,25 „
„ 73, weibl. 7,5 „	2,5 „	„ = 1 Drüse
„ 80, männl. 12 „	2,5 „	„ = 1 „

(Collip, Clark u. Scott.)

intra-venöse Injektion steigert die Calciumwerte im Blute des Hundes weniger stark, das Maximum der Wirkung wird bereits in 4—8 Stunden erreicht<sup>3</sup>. Die Höhe der Vermehrung des Blutcalciums geht der Größe der Gabe annähernd parallel. Sie ist bei parathyreopriven und bei nor-

<sup>1</sup> COLLIP u. Mitarb. — BERMAN. — SCHULTEN, H.: *Klin. Wschr.* **1925**, 2487. — HERXHEIMER, G.: *Klin. Wschr.* **1927**, 2288. — FISHER, N. F., u. E. LARSON: *Amer. J. Physiol.* **75**, 93 (1925). — THÖLLDTE, M.: *Krkh.forsch.* **6**, 397 (1928). — BODANSKY, A., u. H. L. JAFFE: *J. of exper. Med.* **53**, 591 (1931). — BACQ, Z. M., u. S. DWORKIN: *Amer. J. Physiol.* **95**, 614 (1930). — ALLARDYCE, J.: *Ebenda* **98**, 417 (1931). — PARHON, C. I., u. Mitarb.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 437 (1930); **107**, 388 (1931). — GREENBERG, D. M., u. M. A. MACKAY: *J. of biol. Chem.* **98**, 765 (1932). — BRAND, TH. v., u. Mitarb.: *Arch. f. exper. Path.* **167**, 113 (1932).

<sup>2</sup> REISS, M.: *Endokrinol.* **2**, 161 (1928).

<sup>3</sup> ALLARDYCE.

malen Tieren etwa die gleiche. Bei parathyreopriven Tieren bessern sich die tetanischen Erscheinungen entsprechend der Wiederannäherung der Blutcalciumwerte an die normalen Werte. Durch tägliche Zufuhr geeigneter Auszugsmengen kann die parathyreoprive Tetanie durch Monate hindurch verhindert werden.

Wenn die hormonhaltigen Auszüge mehrmals am Tage fortlaufend eingespritzt werden, steigt der Calciumgehalt des Blutes mehr und mehr

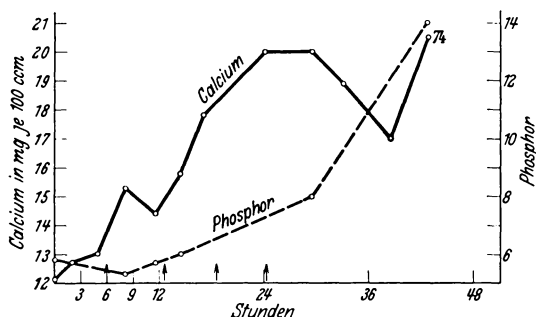


Abb. 44. Wirkung wiederholter Injektionen von Parathyreoidea-Hormon auf den Calcium- und Phosphorgehalt (mg/100 ccm) im Blute eines normalen Tieres.

Hund 74; 10 kg Körpergewicht, männlich. Bei jedem Pfeil wurden jeweils 6 ccm Extrakt (= 2 Rinder-Epithelkörperchen) subcutan injiziert. (Collip, Clark u. Scott.)

an, bis die auf der Erhöhung der Blutkalkwerte beruhende Vergiftung ausbricht und das Leben beendet (Abb. 44).

Die Menge der anorganischen Phosphorverbindungen<sup>1</sup> der Blutflüssigkeit wird wenig verändert, meist etwas erniedrigt. Vor dem durch Erhöhung der Blutcalciumwerte verursachten Tode sind sie wesentlich erhöht (siehe Abb. 44).

Bei Pflanzenfressern wirken die hormonhaltigen Auszüge viel schwächer. Ratten<sup>2</sup>, Kaninchen<sup>3</sup>, Meerschweinchen<sup>4</sup>, Mäuse<sup>5</sup>, Käl-

<sup>1</sup> COLLIP u. Mitarb. — FISHER u. LARSON. — THOMSON, D. L., u. L. J. PUGSLEY: Amer. J. Physiol. **102**, 350 (1932). — Siehe auch BODANSKY, A., u. H. L. JAFFE: J. of biol. Chem. **88**, 629 (1930).

<sup>2</sup> COLLIP, J. B.: Medicine **5**, 1 (1926). — TWEEDY, W. R., u. S. B. CHANDLER: Amer. J. Physiol. **88**, 754 (1929). — GREENWALD, I., u. J. GROSS: J. of biol. Chem. **68**, 325 (1926). — TAYLOR, N. B.: Amer. J. Physiol. **76**, 221 (1926). — ROSE, W. B., u. C. J. STUCKY: Amer. J. Physiol. **91**, 513 (1930). — BÜLBRING. — PUGSLEY, L. I.: J. of Physiol. **76**, 315 (1932). — HOMANN, E.: Klin. Wschr. **1932**, 1353.

<sup>3</sup> GREENWALD u. GROSS. — THÖLLDTE. — COLLIP, J. B. a. a. O. — Amer. J. Physiol. **76**, 219 (1926). — TAYLOR. — HERXHEIMER. — DAVIS, D. TH., u. Mitarb.: Biochemic. J. **20**, 695 (1926). — HAJÓS, K., u. R. MAZGON: Z. exper. Med. **70**, 459 (1930). — HOLTZ, FR., u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **197**, 12 (1931). — BOMSKOV, CH., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **83**, 336 (1932). — RUTISHAUSER, E.: Zbl. Path. **53**, 305 (1932). — JAFFE, H. L., u. Mitarb.: J. of exper. Med. **55**, 139, 695 (1932). — HAMILTON, B., u. CH. SCHWARTZ: J. of Pharmacol. **46**, 285 (1932). — MOSCHINSKI, G.: Arch. f. exper. Path. **170**, 1 (1933).

<sup>4</sup> TAYLOR. — BODANSKY, A., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **88**, 629 (1930). — GRAUER, R. C.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 57 (1932).

<sup>5</sup> SÜSSMANN, H.: Z. exper. Med. **56**, 817 (1927).

ber<sup>1</sup> brauchen große Mengen, um auch nur eine mäßige Erhöhung der Blutkalkwerte zu bekommen. Parathyreoprive Ratten sind erheblich empfindlicher als normale Ratten. Nach sehr großen Gaben erkrankten auch Ratten und Kaninchen infolge der Erhöhung der Blutcalciumwerte. Die Phosphatwerte des Blutes sind hierbei nicht oder nur vereinzelt vermehrt gefunden worden<sup>2</sup>. Bei parathyreopriven Kaninchen ist die Schutzwirkung des Hormons eine schlechtere als bei parathyreopriven Fleischfressern.

Bei allen untersuchten Tierarten waren junge, wachsende Tiere empfindlicher als alte<sup>3</sup>.

Bei wiederholter Einzelinjektion am selben Tier, besonders wenn die Injektionen in kürzeren Zeitabständen aufeinanderfolgen, ist die Stärke der Steigerung des

Blutcalciumgehaltes nicht konstant. Die zweite Injektion wirkt beim Hunde oft stärker, spätere Injektionen haben häufig einen geringeren Effekt<sup>4</sup>. Die Abnahme der Empfindlichkeit gegen fortgesetzte tägliche Injektionen ist bei der Ratte näher untersucht worden. Der Calciumgehalt des Blutes

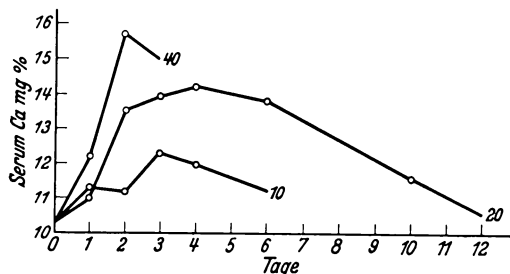


Abb. 45. Erwachsene Ratten. Wirkung wiederholter Injektionen von 10, 20 bzw. 40 Einheiten Colliphormon täglich auf den Calciumgehalt im Serum. (Jeder Kurvenpunkt ist ein Mittelwert aus den Bestimmungen bei 3–8 Rattenpaaren. (Pugsley.)

sinkt im Laufe von wenigen Tagen auf normale Werte ab, selbst wenn große Dosen gegeben werden, welche im Beginn der Zufuhr eine starke Wirkung ausgeübt hatten (Abb. 45). Die Ratten werden „immun“.

Die dauernde Erhöhung der Blutkalkwerte<sup>5</sup> bewirkt eine zunehmende Schwäche der Tiere. Es tritt Erbrechen auf. Diarrhoische Stuhlentleerungen stellen sich ein. Die sichtbaren Blutgefäße sind verengert. Der Puls ist oft verlangsamt und arrhythmisch. Das Blut wird viel visköser. Der Hämoglobingehalt steigt als Folge der Eindickung um 5–15%. Der Gefrierpunkt kann auf  $-0,71^{\circ}\text{C}$  erniedrigt werden. Die Harnmengen werden sehr klein. Vor dem Tode steigt offenbar infolge einer Nieren-

<sup>1</sup> ROBINSON, CH. S.: J. of biol. Chem. **73**, 477 (1927).

<sup>2</sup> Z. B. JAFFE, H. L., u. Mitarb.: J. of exper. Med. **53**, 591 (1931); **55**, 695 (1932).

<sup>3</sup> JAFFE u. Mitarb. — BODANSKY u. Mitarb. — MACOWAN.

<sup>4</sup> ALLARDYCE. — JAFFE u. Mitarb. — PUGSLEY u. a.

<sup>5</sup> COLLIP u. Mitarb. — EDWARDS, D. I., u. I. PAGE: Amer. J. Physiol. **76**, 207 (1926). — MATTHEWS, S. A., u. W. C. AUSTIN: Ebenda **79**, 708 (1927). — BODANSKY, A., u. H. L. JAFFE: J. of exper. Med. **53**, 591 (1931). — PUGSLEY.

insuffizienz der Reststickstoff und der Harnstoffgehalt des Blutes sehr stark an. Bei Kaninchen fand man keinen Einfluß auf die Rest-N-Bestandteile des Blutes<sup>1</sup>. Der Blutzucker bleibt unverändert.

Der Tod tritt ein, wenn die Erhöhung der Blutkalkwerte wenige Tage lang etwa 20 mg% betragen hat. Kurz vor dem Tode sinkt der Blutkalkgehalt wieder ab.

Die Sektion<sup>2</sup> ergibt: Hyperämie der Magen- und Darmschleimhaut mit Hämorrhagien. Im Parenchym vieler Organe, im Herzmuskel, in den Arterienwandungen, in der Lunge finden sich oft Kalkablagerungen. Bei Ratten wurde im Gegensatz zum Hund eine Kongestion und Hyperämie der Magenschleimhaut vermißt<sup>3</sup>.

Nach der Einspritzung wirksamer Nebenschilddrüsenextrakte bei Hunden steigt der Kalkgehalt im Magensaft nur wenig an<sup>4</sup>. Die Magensaftsekretion auf Histamin ist unverändert bis zum Endstadium der Kalkvergiftung: dann erlischt sie.

Die Vermehrung des Blutcalciumgehaltes nach Hormoninjektionen führt zur Abdichtung der Capillarendothelien<sup>5</sup>. Der Flüssigkeitsaustritt in die Pleurahöhle, der durch Injektion exsudaterzeugender Mittel hervorgerufen wird, wird spärlicher.

Über die *Ursache der Steigerung der Blutcalciumwerte* besteht noch keine Übereinstimmung. Sicher ist, daß sie nicht die alleinige Folge einer Zunahme der *Calciumresorption* ist; denn bei eviszerierten Tieren erhöht die Hormonzufuhr noch den Calciumgehalt des Blutes<sup>6</sup>. Die von REISS<sup>7</sup> angenommene Förderung der Resorption des Calciums aus dem Magen-darmkanal kann höchstens begünstigend wirken.

Bei Hunden, welche mit Phosphor vergiftet worden waren, konnten GREENBERG<sup>8</sup> und NITZESCU<sup>9</sup> keine nennenswerte Steigerung des Calciumgehaltes des Blutes mehr erzielen, wenn COLLIP-Hormon injiziert wurde. Daß diese Verhinderung der Wirkung allein auf die Schädigung der Leber zurückzuführen ist, erscheint fraglich. Es ist bekannt, daß Phosphorgaben Veränderungen des Knochengewebes zur Folge haben.

Wie die Hormonzufuhr die *Calciumabgabe* beeinflusst, wird verschieden

<sup>1</sup> HAJÓS, K., u. R. MAZGON: Z. exper. Med. **70**, 459 (1930).

<sup>2</sup> COLLIP u. Mitarb. — LEARNER, A.: J. Labor. a. clin. Med. **14**, 921 (1929). — AUSTIN u. MATTHEWS. — HUEPER, W.: Arch. Path. a. Labor. Med. **3**, 14 (1827). — JOHNSON, J. L.: Amer. J. med. Sci. **183**, 776 (1932). — MANDL, F., u. R. ÜBELHÖR: Zbl. Chir. **1933**, 68. <sup>3</sup> PUGSLEY.

<sup>4</sup> AUSTIN, W. C.: J. of biol. Chem. **74**, LXIV (1927). — Ders. u. MATTHEWS: Amer. J. Physiol. **81**, 558 (1927). — PARHON, C. I., u. M. CAHANE: C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 243 (1932).

<sup>5</sup> GOLD, H.: J. of Pharmacol. **33**, 279 (1928). — Arch. intern. Med. **42**, 576 (1928).

<sup>6</sup> STEWART, C. P., u. G. H. PERCIVAL: Biochemic. J. **21**, 301 (1927).

<sup>7</sup> REISS, M.: Endokrinol. **2**, 161 (1928).

<sup>8</sup> GREENBERG, D. M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 721 (1932).

<sup>9</sup> NITZESCU, I. I.: Verh. **14**. internat. Congr. Physiol. **1932**, 194.



beantwortet. Die Gesamt-Calciumabgabe ist in der Regel etwas erhöht gefunden worden<sup>1</sup> (s. Abb. 51 S. 290). Ebenso verhält sich die Gesamt-Phosphorabgabe<sup>2</sup>.

Auch Versuche über die Veränderung der Calciumbilanz durch die Wirkung des Hormons der Nebenschilddrüsen an wachsenden Ratten sprechen für eine Zunahme der Calciumabgabe. Sowohl beim normalen wie beim Nebenschilddrüsenlosen Tier führt die subcutane Injektion steigender Dosen des COLLIP-schen Hormons zu einer starken Abnahme der Calciumretention (Abb. 46).

Nach AUB und Mitarbeitern führt die langanhaltende Zufuhr wirksamer Auszüge auch beim Menschen zu einer Vermehrung der Calciumabgabe<sup>3</sup>.

Die Calciumausscheidung im Harn steigt an. Bei einmaliger Zufuhr sah DYER<sup>4</sup> bei Ratten die vermehrte Calciumabgabe mehrere Tage lang anhalten (Tab. 26).

Tabelle 26 (nach DYER).

Tag	Gruppe von 12 Ratten Urinmenge in ccm	Calcium in mg total
1.	90	7,6
2.	72	16,9
3.	58	20,2
4.	64	15,4
5.	68	46,9*
6.	72	45,9
7.	56	29,9
8.	48	14,1

\* Am 5. Tage erhält jede Ratte 0,5 ccm COLLIP'sches Hormonpräparat subcutan.

Bei einheitlicher Kost mit konstantem Calciumgehalt war die Ver-

<sup>1</sup> ROBINSON, CH., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **73**, 477 (1927). — GREENWALD, I., u. J. GROSS: Ebenda **68**, 325 (1926). — PUGSLEY, L. I.: J. of Physiol. **76**, 315 (1932).

<sup>2</sup> GREENWALD u. GROSS. — ROBINSON u. Mitarb.

<sup>3</sup> AUB, J. C., u. Mitarb.: J. clin. Invest. **7**, 139 (1929).

<sup>4</sup> DYER, F. J.: J. of Physiol. **75**, 13. P. (1932).

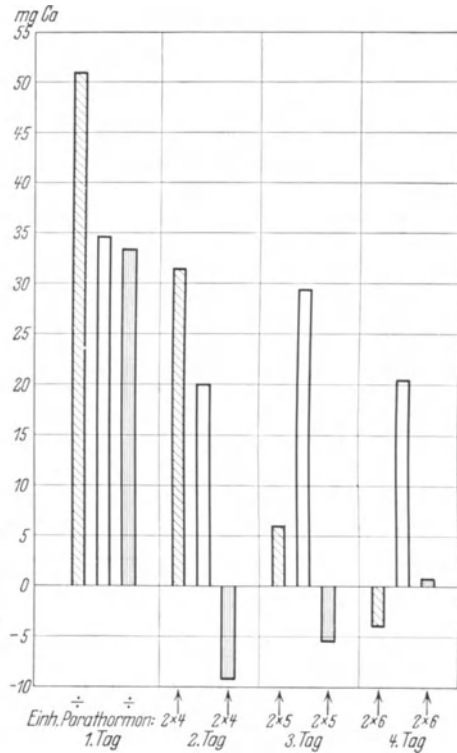


Abb. 46. Wachsende Ratten eines Wurfes. Wirkung wiederholter Injektion von Colliphormon auf die Calciumretention beim normalen und beim parathyroidektomierten Tier. Schräg schraffierte Säule normales, mit Colliphormon behandeltes Tier. Weiße Säule normales Kontrolltier. (Trendelenburg u. Bulbring.)

mehrung des Urincalciums meist, aber nicht immer, der Größe der einmaligen Hormondosis proportional.

Bei wiederholter subcutaner Injektion des COLLIP'schen Hormonpräparates steigt die Calciumausscheidung im Urin der Ratte ebenfalls an (Abb. 47). Bei den größten Dosen konnten Werte erreicht werden, die das Fünfzigfache der täglichen Ausscheidung der Vorperiode

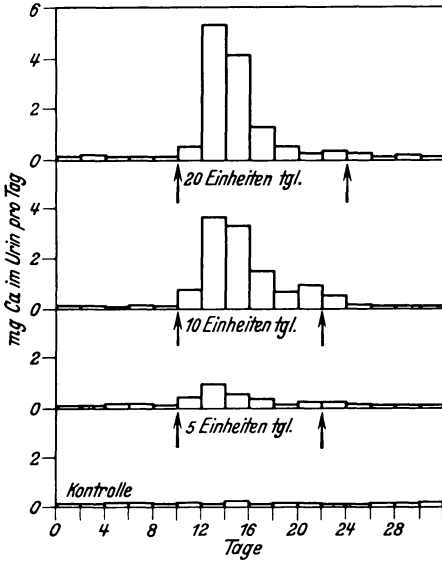


Abb. 47. Erwachsene Ratten. Wirkung der fortgesetzten Injektion von Colliphormon auf die Calciumausscheidung im Urin. In der Periode zwischen den Pfeilen werden jedem Tier täglich 5, 10 bzw. 20 Einheiten subcutan injiziert. (Pugsley.)

betragen. Das Maximum der Ausscheidung wurde bei täglicher Zufuhr des Hormons vier Tage nach Beginn der Injektionen erreicht. Trotz weiterer Injektionen sank aber die Calciumabgabe in wenigen Tagen auf den normalen Ausscheidungswert ab. Erst längere Zeit nach dem Aussetzen reagierten die Tiere auf erneute Hormonzufuhr wieder mit einer Erhöhung der Calciumausscheidung (vgl. Abb. 51 S. 290). (Über die wahrscheinliche Ursache dieser „Immunität“ siehe S. 281.)

Auch in diesen Versuchen ergab sich eine Proportionalität zwischen Dosisgröße und ausgeschiedener Calciummenge.

Eine Vermehrung der Calciumausscheidung im Kot wurde von einem Teil der Untersucher vermisst<sup>1</sup>; dagegen fanden GREENWALD und GROSS<sup>2</sup> ein Ansteigen der Kalkwerte und in den Versuchen von PUGSLEY stieg die Calciumausscheidung im Kot der Ratten auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes an (Abb. 51).

Die Phosphorausscheidung nahm im Urin der Ratten etwas zu; im Kote konnte eine sichere Veränderung nicht gefunden werden<sup>3</sup>.

Es ist anzunehmen, daß die Calcium- und Phosphorausscheidung nach Zufuhr von Nebenschilddrüsenhormon durch den Calcium- und Phosphorgehalt der Nahrung beeinflusst wird, doch liegen darüber noch keine klaren Untersuchungsergebnisse vor. In Bilanzversuchen an wachsenden Ratten, die mit Kostformen von verschieden hohem Calcium- und Phosphorgehalt ernährt wurden, sahen TRENDLENBURG

<sup>1</sup> ROBINSON u. Mitarb. — STEWART u. PERCIVAL.

<sup>2</sup> GREENWALD, I., u. J. GROSS: J. of biol. Chem. 68, 325 (1926).

<sup>3</sup> PUGSLEY.

und BÜLBRING bei calciumreicher Kost (0,86 % Ca; 0,25 % P) eine rasch einsetzende starke Abnahme der Calciumretention eintreten, wenn kleine Dosen des COLLIP'schen Hormons zuführt wurden, welche bei normaler Kost (0,46% Ca; 0,35% P) erst nach einiger Zeit eine Abnahme hervorriefen, und welche bei calciumarmer Kost (0,032% Ca; 0,16% P) eher eine Zunahme der Retention verursachten (siehe Abb. 48).

Der Calciumgehalt der Milch lactierender Hunde wird durch Injektion von COLLIPHORMON nicht sicher verändert<sup>1</sup>.

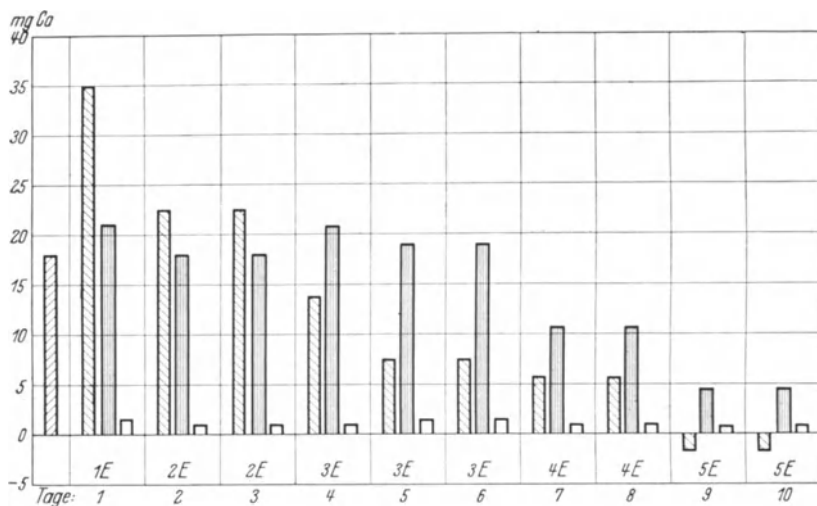


Abb. 48. Wachsende Ratten eines Wurfes. Calciumretention bei Injektion mit steigenden Dosen Colliphormon. Absolute Werte. Schräg schraffierte Säule: Bei calciumreicher Kost. Senkrecht schraffierte Säule: Bei normaler Kost. Weiße Säule: Bei calciumarmer Kost. Erste schräg schraffierte Säule links = durchschnittliche tägliche Retention der unbehandelten, normal ernährten Kontrollratte desselben Wurfes. (E = Einheit Colliphormon.) (Trendelenburg u. Bülbring.)

*Die Zufuhr von wirksamen Nebenschilddrüsenauszügen kann demnach zu einer Vermehrung der Calciumausscheidung führen. Bei länger dauernder Zufuhr ist die Mehrausscheidung oft nur vorübergehend, auch wenn größere Dosen gegeben werden. Unter bestimmten Bedingungen, z. B. bei kleineren Hormondosen, besonders wenn sie bei calciumarmer Kost gegeben werden, kann eine Verminderung der Calciumausscheidung eintreten.*

Ob diese Veränderungen der Calciumausscheidung durch primäre Wirkung des Hormons auf die Ausscheidungsorgane mitbedingt werden, ist fraglich, vermutlich sind sie nur die Folge der Veränderung des Blutcalciumgehaltes.

Die Vermehrung des Blutcalciums kann also in der Hauptsache nur auf einer Mobilisierung von Calcium aus den Geweben beruhen. Für diese Annahme sprechen weiter folgende Befunde:

<sup>1</sup> PARHON, C. I., u. I. ORNSTEIN: C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 128 (1932).

Wenn man den Calciumvorrat durch Zufuhr von Calciumsalz erhöht hat und, nach dem Wiederabsinken der Blutcalciumwerte auf die normale Höhe, Hormon injiziert, so steigt der Blutkalkgehalt auf viel höhere Werte als im Vorversuch ohne vorherige Calciumsalzzufuhr<sup>1</sup>. Bei Ratten, die calciumreich ernährt wurden, war bei Injektion gleicher Hormonmengen der Calciumgehalt im Blute höher als bei normal ernährten Kontrolltieren; während calciumarm ernährte Tiere, die Nebenschilddrüsenhormon bekamen, niedrigere Blutcalciumwerte aufwiesen, als unbehandelte calciumarm ernährte Tiere<sup>2</sup>. Junge Hunde erkrankten bei langdauernder Hormonzufuhr leichter an den Folgen der Hypercämie, wenn sie calciumreich ernährt wurden<sup>3</sup>. Bei einem calciumarm ernährten Hund trat nach BODANSKY und JAFFE<sup>4</sup> bei geringer Hormonzufuhr dagegen eine so starke Abnahme des Blutcalciumgehaltes auf, daß Tetanie ausbrach, die durch Calciumsalzzufuhr sofort zu beheben war. Auch beim erwachsenen Kaninchen, dessen Blutkalkgehalt normalerweise kaum durch Nebenschilddrüsenhormon beeinflußt werden kann, ließ sich bei geeigneter Zufuhr von Calciumsalzen eine starke Steigerung erzielen<sup>5</sup>.

Die Veränderungen des *Calciumgehaltes der Weichteile* durch wirksame Extrakte sind wenig untersucht. Im *Gehirn* und in den *Nieren* ist bei Meerschweinchen und Kaninchen bei langdauernder Behandlung kein Unterschied gefunden worden<sup>6</sup>. Auch der Gesamt-Phosphorgehalt des Gehirns wird nicht sicher verändert<sup>7</sup>. Im *Skelettmuskel*<sup>8</sup> des Hundes war der Calciumgehalt meist erhöht. Die Erhöhung ging nicht regelmäßig parallel mit der im Blute. Bei normaler und calciumarmer Kost konnte BÜLBRING an jungen Ratten keine Veränderung des Muskelkalkgehaltes durch Hormonzufuhr erzielen. Bei calciumreicher Kost wurde zum Teil eine Vermehrung gefunden.

Diese Befunde sprechen dafür, daß der mobilisierte Kalk, der den Calciumgehalt des Blutes erhöht und der vermehrt ausgeschieden wird, nicht aus den Weichteilen des Körpers stammt<sup>9</sup>.

Es liegt die Annahme nahe, daß dieser Kalk zum größten Teil von

<sup>1</sup> REISS, M.: Endokrinol. **2**, 161 (1928). — Siehe dagegen THOMSON, D. L., u. L. I. PUGSLEY: Amer. J. Physiol. **102**, 350 (1932).

<sup>2</sup> BÜLBRING.

<sup>3</sup> BODANSKY, A., u. H. L. JAFFE: J. of exper. Med. **53**, 591 (1931).

<sup>4</sup> BODANSKY, A., u. H. L. JAFFE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 197 (1930).

<sup>5</sup> HAMILTON, B., u. CH. SCHWARTZ: J. of Pharmacol. **46**, 285 (1932). — BOMSKOV, CH., u. G. MOSCHINSKI: Z. exper. Med. **83**, 326, 336 (1932).

<sup>6</sup> PARHON, C. I., u. M. CAHANE: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 518 (1930).

<sup>7</sup> PARHON, C. I., u. G. WERNER: Ebenda **107**, 402 (1931).

<sup>8</sup> HSU, F. Y., u. C. TSAI: Chin. J. Physiol. **4**, 423 (1930), nach Physiol. Abstr. **16**, 126 (1931).

<sup>9</sup> Siehe dagegen REISS.

den Knochen abgegeben wird<sup>1</sup>. Jedoch sind die Befunde über die Knochenveränderungen nach Zufuhr von wirksamen Nebenschilddrüsenextrakten sehr widersprechend.

GREENWALD und GROSS vermißten in ihren Versuchen eine im Röntgenbild nachweisbare Kalkverarmung des Knochens. BAUER und Mitarbeiter<sup>2</sup> fanden bei Kaninchen und Ratten eher eine Verdichtung des Knochenschattens. Nach BISCHOFF<sup>3</sup> fördert die Hormonzufuhr die Calciumablagerung im Knochen rachitischer Hunde. Weiter wird bei latent tetanischen parathyreopriven Ratten die Neigung zu Spontanfrakturen der Zähne vermindert<sup>4</sup>. Und BURNS<sup>5</sup> fand bei wachsenden Ratten den Calcium- und Phosphorgehalt der Knochen nach einer 14 Wochen langen Behandlung mit Parathyreoidextrakt am Ende der Untersuchungsperiode unverändert.

Dagegen trat nach WALTNER<sup>6</sup> bei calciumarm ernährten Ratten nach länger anhaltender Hormonzufuhr eine Osteoporose auf. AUB und Mitarbeiter<sup>7</sup> sahen bei Kaninchen (nicht dagegen bei Katzen) nach der Behandlung mit COLLIP'schem Hormonpräparat eine Abnahme der Knochenbälkchen. Eine ähnliche Veränderung der Knochenpongiosa wurde auch beim Menschen gefunden<sup>8</sup>. Nach FINE und BROWN<sup>9</sup> hemmt die Hormonzufuhr die Verkalkung des sich regenerierenden Knochens.

Es gibt eine Reihe von Gründen, die zur Erklärung der Verschiedenheit der erhobenen Befunde herangezogen werden können:

Ebenso wie hinsichtlich der Steigerung des Calciumgehalts des Blutes sind *verschiedene Tierarten* auch in bezug auf die Veränderung des Calciumgehaltes der Knochen verschieden empfindlich gegen wirksame Nebenschilddrüsenextrakte<sup>10</sup>.

*Wachsende Tiere* sind empfindlicher als alte Tiere<sup>11</sup>, aber auch bei jungen Tieren ist eine sichere Wirkung nur zu erhalten, wenn Größe der Dosis und Art der Zufuhr für die betreffende Tierart richtig gewählt

<sup>1</sup> GREENWALD u. GROSS. — STEWART u. PERCIVAL. — HUNTER, D., u. J. C. AUB: Quart. J. Med. **20**, 123 (1926/27).

<sup>2</sup> BAUER, W., u. Mitarb.: J. of exper. Med. **49**, 145 (1929). — Siehe auch MOREL, L. E.: C. r. Soc. Biol. Paris **67**, 780 (1909); **68**, 163 (1910).

<sup>3</sup> BISCHOFF, G.: Z. exper. Med. **68**, 772 (1929).

<sup>4</sup> COHEN, D. M.: Rev. Soc. argent. Biol. **2**, 160 (1926).

<sup>5</sup> BURNS, C. M.: Biochemic. J. **23**, 853 (1929).

<sup>6</sup> WALTNER, K.: Klin. Wschr. **1930**, 430. — Mschr. Kinderheilk. **40**, 317 (1928).

<sup>7</sup> AUB, J. C., u. Mitarb.: J. of exper. Med. **49**, 145 (1929).

<sup>8</sup> PARHON-STEFANESCO, C.: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 300 (1931).

<sup>9</sup> FINE, J., u. S. BROWN: New England J. Med. **198**, 932 (1928), nach Ber. Physiol. **48**, 427 (1929).

<sup>10</sup> Siehe z. B. JAFFE, H. L., u. Mitarb.: J. of exper. Med. **55**, 695 (1932 I).

<sup>11</sup> JAFFE, H. L., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **28**, 174, 793 (1930). — J. of biol. Chem. **88**, 629 (1930). — Arch. of Path. **12**, 715 (1931).

werden. So führte z. B. die *einmalige Injektion* von 240 Einheiten des COLLIPschen Hormonpräparates bei jungen Kaninchen (nicht bei erwachsenen) zu einer histologisch deutlich erkennbaren Knochenentkalkung und Anstieg des Blutcalciums, während die *wiederholte Zufuhr* kleinerer Dosen keine Veränderung erkennen ließ<sup>1</sup>.

Selbst Hormonmengen, die *im Beginn* eine Calciumverarmung der Knochen hervorrufen, verlieren diese Wirkung bei fortgesetzter Zufuhr, es tritt eine Reparatur früherer Entkalkungsprozesse ein<sup>2</sup>.

Auch für diese Veränderungen des Knochenkalkgehaltes durch länger dauernde Hormonzufuhr ist der *Calciumgehalt* (und Phosphorgehalt) *der Nahrung* offenbar von Bedeutung. So gelang es BÜLBRING nur bei normal ernährten Tieren eine deutliche Calciumverarmung zu erzielen, dagegen ließ sich die durch calciumreiche oder calciumarme Ernährung zustandekommende Abnahme des Knochencalciumgehaltes durch Hormonzufuhr nur unwesentlich oder überhaupt nicht verstärken.

Die Ergebnisse der *histologischen Untersuchung* der durch wirksame Nebenschilddrüsenextrakte erzeugten Knochenveränderungen liefern weitere Unterlagen zur Beurteilung der scheinbar widerspruchsvollen Feststellungen über die Beeinflussung des Knochenkalkgehaltes. Die histologischen Befunde (S. 281—283) sind für die Erklärung der Verschiedenheit der Resultate am wichtigsten.

Über die Veränderung des *Phosphorgehaltes* der Knochen liegen nur vereinzelte, ebenfalls uneinheitliche Untersuchungsergebnisse vor. Bei lange Zeit hindurch fortgesetzter Zufuhr von Nebenschilddrüsenhormon bei wachsenden Ratten scheint der P-Gehalt fortschreitend abzunehmen<sup>3</sup>.

Der *Kaliumgehalt* des Blutes wird nicht verändert<sup>4</sup>. Der Gehalt an *Magnesium*<sup>5</sup> steigt beim Hunde, nicht dagegen beim Kaninchen<sup>6</sup>, vorübergehend an. In den Versuchen von GREENBERG und MACKEY wurde das Maximum der Magnesiumzunahme im Blut nach einmaliger Hormoninjektion schon in der 2.—6. Stunde erreicht, das des Calciumanstieges in 15—20 Stunden.

Die *Alkalireserve*<sup>7</sup> des Blutes bleibt unbeeinflusst.

Beim normalen und beim nebenschilddrüsenlosen Hunde steigt auf *Zufuhr von wirksamem Extrakt* mit der Erhöhung des Calciumspiegels im

<sup>1</sup> JAFFE, H. L., u. Mitarb.: J. of exper. Med. 55, 695 (1932 I). — Siehe auch BACQ, Z. M., u. S. DWORKIN: Amer. J. Physiol. 95, 614 (1930).

<sup>2</sup> BÜLBRING. — JAFFE u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 174 (1930). — J. of exper. Med. 55, 139 (1932).

<sup>3</sup> BÜLBRING. Siehe dagegen BURNS.

<sup>4</sup> PARHON, C. I., u. H. DEREVICI: C. r. Soc. Biol. Paris 107, 388 (1931).

<sup>5</sup> SCHOLTZ, H. G.: Arch. f. exper. Path. 159, 233 (1931). — GREENBERG, D. M., u. M. A. MACKEY: J. of biol. Chem. 98, 765 (1932).

<sup>6</sup> HÖGBEN, L., u. E. CHARLES: J. of exper. Biol. 9, 139 (1932).

<sup>7</sup> COLLIP u. Mitarb. — PARHON, C. I., u. H. DEREVICI: C. r. Soc. Biol. Paris 107, 386 (1931).

Blute auch der Gehalt an *Kieselsäure* an. Diese Zunahme der Kieselsäuremenge erfolgt auch, wenn der Calciumgehalt aus anderen Gründen ansteigt<sup>1</sup>.

**3. Histologische Knochenveränderungen durch Nebenschilddrüsenhormon.** Die parenterale Hormonzufuhr kann im Knochen sowohl zu einer Anregung der Osteoblastenbildung, wie zu einer Steigerung der Osteoclastentätigkeit führen<sup>2</sup>.

Bei kleinen Dosen scheint lediglich die Osteoblastentätigkeit angeregt zu werden<sup>3</sup>. Nach einmaliger subcutaner Injektion einer großen Dosis (10 Einheiten des COLLIP'schen Hormonpräparates bei 14 Tage alten Ratten) kam es nach SELYE in der Spongiosa der Metaphyse und an der inneren Oberfläche des Schaftes der Röhrenknochen nach einer anfänglichen Proliferation der Osteoblasten zu einer starken Zunahme der Osteoclastentätigkeit, die 20 Stunden nach der Injektion zu einem fast vollständigen Verschwinden der Trabekel geführt hatte. 24 Stunden später waren die Osteoclasten nur noch in geringer Zahl vorhanden, die wieder aufgebauten Knochenbälkchen waren von dichten Lagen von Osteoblasten umgeben. Bei wiederholten Injektionen größerer Dosen (20 Einheiten täglich, 17 Tage lang bei 60 g schweren Ratten) wurde im Anfang besonders die Osteoclastentätigkeit stark gesteigert; trotz weiterer Zufuhr der gleichen Dosis verschwanden aber nach einiger Zeit die osteoclastischen Knochenzellen immer mehr und es traten vermehrt knochenbildende Elemente auf: statt der fortschreitenden Entkalkung des Knochens wurde mehr Kalk eingelagert.

Auf dieses allmähliche Überwiegen der osteoblastischen Elemente über die osteoclastischen wird die S. 273 u. 276 beschriebene Verminderung des erhöhten Blutcalciumgehaltes und die Abnahme der vermehrten Calciumausscheidung durch die Nieren zurückgeführt<sup>4</sup>, welche sich trotz unverändert fortgesetzter Hormonzufuhr in wenigen Tagen bei der Ratte einstellt.

Calciumreiche Nahrung verursacht eine Vermehrung der Osteoclasten und verstärkt, wie es scheint, den Knochenabbau und die Calciummobilisierung im Beginn der Zufuhr des Nebenschilddrüsenhormons. Calciumarme Ernährung begünstigt den Knochenanbau.

*Das Hormon der Nebenschilddrüsen hat einen wichtigen Angriffspunkt am osteogenen Gewebe. Es wirkt sowohl auf die abbauenden, wie auf die anbauenden Zellelemente des Knochens<sup>5</sup>.*

<sup>1</sup> GÜRSCHING, J., u. H. KRAUT: Arch. f. exper. Path. **167**, 146 (1932).

<sup>2</sup> BÜLBRING. — SELYE, H.: J. amer. med. Assoc. **99**, 108 (1932).

<sup>3</sup> SELYE, H.: Endocrinology **16**, 547 (1932).

<sup>4</sup> PUGSLEY, L. I., u. H. SELYE: J. of Physiol. **79**, 113 (1933).

<sup>5</sup> BÜLBRING, E.: Arch. f. exper. Path. **162**, 209 (1931). — SELYE. — THOMSON u. COLLIP. — THOMSON, D. L., u. L. I. PUGSLEY: Amer. J. Physiol. **102**, 350 (1932).

4. Die experimentell erzeugte Ostitis fibrosa. Die anregende Wirkung des Parathyreoidhormons auf die Elemente des knochenbildenden Gewebes zeigte sich deutlich in Versuchen, in denen *junge Tiere* langfristig mit steigenden Dosen wirksamer Nebenschilddrüsenzubereitungen behandelt wurden. JAFFE und seine Mitarbeiter und JOHNSON haben solche Versuche zuerst mit Erfolg durchgeführt.

Es gelingt z. B. bei jungen Hunden, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen je nach der Dosierung des Hormons und der Dauer der Zufuhr alle Übergänge des gesteigerten Knochenumbaus experimentell zu erzeugen, von der physiologischen Anregung der Osteoblasten- und Osteoclastentätigkeit bis zu jenem Grade des überstürzten und mangelhaften Abbaues und Anbaues, der dem klinischen Bilde der Ostitis fibrosa (Osteodystrophia fibrosa) entspricht<sup>1</sup>.

So gelang es z. B. BODANSKY und JAFFE<sup>2</sup> bei 6—9 Wochen alten Hunden in etwa 3 Monaten das Bild der Osteodystrophia fibrosa zu erzeugen, wenn sie im Beginn des Versuches täglich zwei Einheiten des COLLIP'schen Hormons pro Kilogramm injizierten, und wenn sie die tägliche Dosis im Verlaufe des Versuches auf sechs Einheiten pro Kilogramm erhöhten. Geringere Mengen zeigten keine Wirkung. Wurde der Versuch mit vier Einheiten pro Kilogramm täglich begonnen, so traten schwere Vergiftungserscheinungen als Folge der Erhöhung des Blutcalciumspiegels auf. BÜLBRING konnte bei jungen Ratten im Laufe von 36 Tagen eine vollständige Ostitis fibrosa erzielen; wenn sie die Gesamtmenge von 129 Einheiten auf steigende Einzeldosen verteilt injizierte (Abb. 49). Ein Einfluß der Calciumzufuhr auf die Erkrankung ließ sich nur im Anfang, nicht aber in späteren Stadien der experimentellen Ostitis fibrosa nachweisen, sofern die Erkrankung sehr schwer war.

Die für die Ostitis fibrosa charakteristischen Veränderungen spielen sich an den Knochenstellen ab, an denen in der Hauptsache die Wachstumsvorgänge lokalisiert sind. Wie AUB und Mitarbeiter fand BÜLBRING bei der Ratte bei leichten Formen oder im Beginn der Erkrankung die stärksten Veränderungen oberhalb der distalen Epiphysen-Linie des Femur<sup>3</sup>; bei schwerer Erkrankung dehnten sie sich über den ganzen

<sup>1</sup> JAFFE, H. L., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 174 (1930). — J. of biol. Chem. **88**, 629 (1930). — Klin. Wschr. **1930**, 1717. — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 793 (1931). — Arch. of Path. **12**, 715 (1931). — J. of exper. Med. **53**, 591 (1931); **55**, 139, 695 (1932). — JOHNSON, J. L.: M. D. Thesis Univ. Chicago 1930. — JOHNSON, J. L., u. R. M. WILDER: Amer. J. med. Sci. **182**, 800 (1931). — JOHNSON, J. L.: Ebenda **183**, 761, 769, 776 (1932). — RUTISHAUSER, E.: Zbl. Path. **53**, 305 (1932). — MANDL u. ÜBELHÖR.

<sup>2</sup> BODANSKY, A., u. H. L. JAFFE: J. of exper. Med. **53**, 591 (1931).

<sup>3</sup> BÜLBRING. — Siehe auch BAUER, W., J. C. AUB u. F. ALBRIGHT: J. of exper. Med. **49**, 145 (1929).



Knochen aus. Bei Meerschweinchen, Hunden und Ratten sind nach JAFFE und Mitarbeitern die Metaphysen der langen Röhrenknochen, die Schädelknochen, der Unterkiefer und die Rippen an der Knorpelknochengrenze besonders stark befallen. Infolge der Knochenveränderungen treten bei den jungen Tieren Verbiegungen der Extremitäten auf. Nach einiger Zeit stellt sich eine Muskelschwäche ein. Sie ist

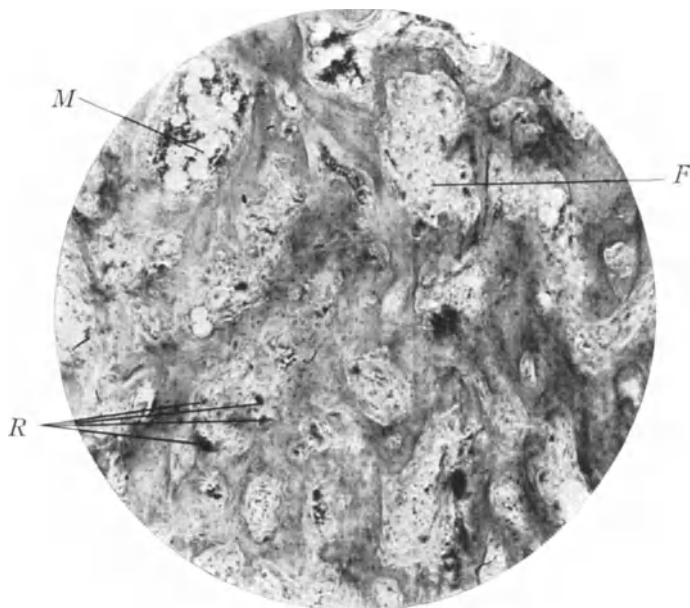


Abb. 49. Wachsende Ratte. Femur: Haematoxylin, Eosin. Vergrößerung 180 mal. Ostitis fibrosa durch 129 Einheiten COLLIP-Hormon innerhalb 36 Tagen bei normaler Kost. *M* = Fettmark, *F* = fibröses Gewebe, *R* = Osteoklastenriesenzellen. (Bülbring.)

wahrscheinlich aufzufassen als Inaktivitätsatrophie infolge der Störungen des Knochenaufbaues.

Daß bei älteren Tieren Erscheinungen der Ostitis fibrosa sehr schwer auszulösen sind und sehr viel geringer sind als bei jungen Tieren, ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß Knochengewebe, das nur noch geringes oder gar kein Wachstum mehr zeigt, nur wenig oder gar nicht beeinflußt wird. Dem entspricht, daß mit zunehmendem Alter eine bereits bestehende Ostitis fibrosa trotz weiterer Zufuhr von Nebenschilddrüsenhormon bei Ratten und Meerschweinchen spontan ausheilen kann<sup>1</sup>.

Behandlung mit bestrahltem Ergosterin<sup>2</sup> verstärkt die Erschei-

<sup>1</sup> JAFFE u. Mitarb.

<sup>2</sup> JAFFE, H. L., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 202 (1931). — JOHNSON, J. L.: Amer. J. med. Sci. **183**, 776 (1932). — Siehe auch ABELOFF, A. J., u. I. P. SOBEL: Arch. of Path. **14**, 471 (1932).

nungen der Ostitis fibrosa, wahrscheinlich dadurch, daß auch aus dem erkrankten Knochen Calcium mobilisiert wird<sup>1</sup>.

5. Die **sonstigen Wirkungen** der hormonhaltigen Nebenschilddrüsenauszüge sind noch unvollkommen untersucht.

Zufuhr von *Bicarbonat* schwächt, vermutlich infolge seiner calcium-entionisierenden Wirkung, die Wirksamkeit zugeführten Hormons ab<sup>2</sup>.

Infolge der Blutcalciumvermehrung ist die narkotisierende Wirkung der Magnesiumsalze bei Hunden vermindert<sup>3</sup>.

Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist erhöht<sup>4</sup>.

Der *Cholesteringehalt*<sup>5</sup> des Blutes und der Organe — mit Ausnahme der Nebenniere (siehe S. 294) — bleibt unverändert. Der *Blutzuckerspiegel*<sup>6</sup> wird durch die Injektion von Nebenschilddrüsenhormon nicht sicher verändert. Die durch Magnesiumsulfat bei Kaninchen auslösbare Hyperglykämie wird durch gleichzeitige subcutane Injektion von COLLIP-Hormon abgeschwächt oder aufgehoben<sup>7</sup>.

Die durch Nebenschilddrüsenexstirpation gestörte Resynthese des *Kreatinphosphates*<sup>8</sup> im Muskel der Katze erfolgt nach Hormonzufuhr wieder wie beim normalen Tier; der erhöhte *Orthophosphat*gehalt sinkt auf normale Werte.

Die *Stickstoffabgabe* wird nicht nennenswert verändert<sup>9</sup>.

Die *Harmengen* steigen an<sup>10</sup>. Die Menge der Säuren im Harn ist vermehrt<sup>11</sup>. Die hemmende Wirkung einer Kreatinininfusion auf die Phosphatausscheidung in der Niere der Katze wird durch Injektion von COLLIP'schem Hormon verstärkt<sup>12</sup>.

Die Aktivität der *Phosphatase*<sup>13</sup> des Knochens wird etwas vermindert.

*Rattencarcinome*<sup>14</sup> wachsen unter dem Einfluß kleiner Mengen wirksamer

<sup>1</sup> Siehe hierzu SELYE, H.: Med. Klin. **1928**, 1197. — Krkh.forsch. **7**, 289 (1929). — Endocrinology **16**, 547 (1932).

<sup>2</sup> STEWART u. PERCIVAL. — COLLIP. — THOMSON u. COLLIP.

<sup>3</sup> MATTHEWS, S. A., u. W. C. AUSTIN: Amer. J. Physiol. **79**, 708 (1927).

<sup>4</sup> BUME, G. S., u. E. WERBER: Dtsch. med. Wschr. **1931**, 2042.

<sup>5</sup> PARHON, C. I., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 437 (1930).

<sup>6</sup> PARHON u. Mitarb. — SEELIG, S.: Z. exper. Med. **78**, 796 (1931). — HÖGLER, F., u. F. ZELL: Z. exper. Med. **86**, 144 (1932).

<sup>7</sup> HÖGER u. ZELL.

<sup>8</sup> IMRIE, C. G., u. Mitarb.: J. of Physiol. **75**, 366 (1932).

<sup>9</sup> GREENWALD u. GROSS.

<sup>10</sup> Siehe bei GOLD, H.: Arch. int. Med. **42**, 576 (1928). — BROWN, M., u. C. G. IMRIE: J. of Physiol. **75**, 366 (1932). — Siehe dagegen DYER, F. J.: Ebenda **75**, 13 Proc. (1932).

<sup>11</sup> TAYLOR, N. B.: Amer. J. Physiol. **76**, 221 (1926).

<sup>12</sup> IMRIE u. Mitarb.

<sup>13</sup> PAGE, J. H.: Biochem. Z. **223**, 222 (1930). — Siehe auch KAY, H. D.: Physiol. Rev. **12**, 384 (1932).

<sup>14</sup> GOERNER, A., u. B. G. P. SHAFIROFF: J. Canc. Res. **12**, 294 (1928). — PAIK, T. S.: Nach Chem. Zbl. **1931**, II, 3507.

Nebenschilddrüsenpräparate besser. Das Sarkomwachstum<sup>1</sup> wird nicht beeinflußt.

Nicht untersucht wurde bisher, ob die nach COLLIP bereiteten Nebenschilddrüsenauszüge die Hemmung des *Wachstums* parathyreo-privier Ratten beseitigen können.

Auch beim *Menschen*<sup>2</sup>, dem gesunden und dem nach Strumektomie tetanisch gewordenen, hat die parenterale Einverleibung von Nebenschilddrüsenauszug eine die Blutcalciumwerte erhöhende Wirkung. Bestehende tetanische Erscheinungen verschwinden. Die Blutphosphatwerte sinken. Die Alkalireserve wird nicht beeinflußt. Der Chloridgehalt des Blutes bleibt beim Säugling unverändert; beim Erwachsenen soll eine geringe Erhöhung im Plasma und in den roten Blutkörperchen eintreten<sup>3</sup>.

Bei mit *Blei*<sup>4</sup> vergifteten Menschen konnte durch Behandlung mit COLLIP'schem Extrakt eine Zunahme der im Harn ausgeschiedenen Bleimenge — wahrscheinlich durch Mobilisierung des im Knochen abgelagerten Bleies — hervorgerufen werden. Auch die Vergiftung mit *Radium* wurde auf solche Weise zu beeinflussen versucht<sup>5</sup>.

Im Hinblick auf die theoretische Annahme, daß das Guanidin die tetanischen Erscheinungen nach Epithelkörperchenausfall auslöse, wurde der Einfluß der Hormonzufuhr auf die Guanidinvergiftung untersucht. Nach COLLIP<sup>6</sup> und HERXHEIMER<sup>7</sup> wird die Guanidinvergiftung nicht abgeschwächt. Die Angabe<sup>8</sup>, daß der Zusatz von hormonhaltigem Nebenschilddrüsenauszug zu Guanidin in vitro das Guanidin entgifte, bedarf der Nachprüfung.

## IX. Beeinflussung der inneren Sekretion der Nebenschilddrüse.

Welche Faktoren die Stärke der inneren Sekretion der Nebenschilddrüsen derart regulieren, daß der Blutkalkgehalt des gesunden Säugtieres fast genau bei 10 mg% gehalten wird, ist noch nicht in allen Einzelheiten bekannt. Zweifellos hat ein Absinken der Nebenschild-

<sup>1</sup> GOERNER u. SHAFIROFF.

<sup>2</sup> Z. B. ELMER, A. W., u. M. SCHEPS: Klin. Wschr. 1929, 1404. — CSÉPAI, K., u. ST. WEISS: Z. exper. Med. 60, 133 (1928). — CANTAROW, A., u. Mitarb.: Arch. int. Med. 38, 502 (1926). — BREHME, T., u. P. GYÖRGY: Jb. Kinderheilk. 118, 143 (1927). — CSÉPAI, K.: Endocrinology 1, 250 (1928). — BERENZSI, G.: Klin. Wschr. 1929, 2379, 2428. — COELHO, E., u. C. DE OLIVEIRA: C. r. Soc. Biol. Paris 109, 497 (1932). — TAUBENHAUS, M.: Klin. Wschr. 1933, 626.

<sup>3</sup> BREHME u. GYÖRGY. — PARHON, C. I., u. M. CAHANE: C. r. Soc. Biol. Paris 107, 835 (1931).

<sup>4</sup> HUNTER, D., u. J. C. AUB: Quart. J. Med. 20, 123 (1926/27). — Siehe auch TAYLOR, N. B., u. C. B. WELD: Brit. J. exper. Path. 13, 109 (1932). — KAY, H. D.: Physiol. Rev. 12, 384 (1932).

<sup>5</sup> FLINN, F. B., u. S. M. SEIDLIN: Bull. Hopkins Hosp. 45, 269 (1929).

<sup>6</sup> COLLIP, J. B., u. E. P. CLARK: J. of biol. Chem. 64, 485 (1925).

<sup>7</sup> HERXHEIMER, G.: Klin. Wschr. 1927, 2268.

<sup>8</sup> SÜSSMANN, H.: Z. exper. Med. 56, 817 (1927).

drüsenhormonmengen im Körper zur Folge, daß eine kompensatorische Hypertrophie bzw. Hyperfunktion eintritt. Sie wurde, wie oben erwähnt ist, nach Parathyreoid-Teilentfernungen oft beobachtet (siehe Abb. 38 S. 249). Auf eine Hormonmehrabgabe des kompensatorisch vermehrten Nebenschilddrüsenorgans darf wohl die Tatsache bezogen werden, daß bei nicht letalem Verlauf der Parathyreoidentfernung der Blutkalkgehalt der Ratten wieder ansteigt<sup>1</sup>.

Ob die lang anhaltende Zufuhr von hormonhaltigen Auszügen histologische Veränderungen an den Epithelkörperchen herbeiführt, was für eine Einschränkung der inneren Sekretionsleistung sprechen würde, bleibt noch genauer zu untersuchen. Schon durch die Injektion kleiner Hormonmengen soll die Zahl der Mitosen im Parenchym der Epithelkörperchen verringert werden<sup>2</sup>. Vermutlich wird also, wie die Schilddrüse durch Zufuhr von Schilddrüsenhormon, auch die Nebenschilddrüse durch Zufuhr ihres Hormones in den ruhenden Zustand versetzt.

Sympathicuslose<sup>3</sup> Hunde und Katzen haben einen normalen Blutcalciumgehalt und zeigen auch sonst keine Symptome, die auf eine mangelhafte Funktion der Nebenschilddrüsen hinweisen würden. Die Angabe, daß die Reizung des Halssympathicus<sup>4</sup> eine vermehrte Hormonabgabe zur Folge habe, bedarf der Nachprüfung.

Nach Entnervung der Carotisteilungsstellen und des Herzaortenabschnittes sollen die Nebenschilddrüsen hypertrophieren<sup>5</sup>. Die Vagusdurchschneidung war ohne Einfluß auf die Histologie der Epithelkörperchen<sup>6</sup>.

Ein Faktor, der die Parathyreoidleistung beeinflusst, scheint die Höhe des Calciumangebots zu sein. In Analogie zur Beeinflußbarkeit des Schilddrüsenaufbaues durch Jodsalze hat die Calciumentziehung eine Änderung der Parathyreoidhistologie zur Folge. Nach LUCE<sup>7</sup> tritt bei Ratten, die lange Zeit hindurch Ca-arme Nahrung erhalten haben, eine sehr starke Hypertrophie der Nebenschilddrüsen ein (siehe Abb. 50). Auch beim Huhn<sup>8</sup> begünstigt mangelhafte Kalkzufuhr das Auftreten

<sup>1</sup> HALSTED, W. S.: Amer. J. med. Sci. **134**, 1 (1907). — PEPERE, A.: 1908 nach DRAGSTEDT, L. R.: Physiol. Rev. **7**, 499 (1927). — TANBERG, A.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **27**, 575 (1914). — TWEEDY, W. R., u. S. B. CHANDLER: Amer. J. Physiol. **88**, 754 (1929). — BÜLBRING u. a.

<sup>2</sup> MC JUNKIN, F. A., u. Mitarb.: Arch. of Path. **14**, 649 (1932).

<sup>3</sup> LAMELAS, J.: Amer. J. Physiol. **93**, 111 (1930). — BACQ, Z. M., u. S. DWORKIN: Ebenda **95**, 614 (1930). — Siehe auch PARHON, C. I., u. M. BRIESE: C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 241 (1932).

<sup>4</sup> SPERANSKAJA-STEPANOWA, E.: Z. exper. Med. **79**, 523 (1931).

<sup>5</sup> GOORMAGHTIGH, N., u. C. HEYMANS: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 474 (1931).

<sup>6</sup> PARHON u. BRIESE.

<sup>7</sup> LUCE, E. M.: J. of Path. **25**, 366 (1923); **26**, 200 (1923). — ASCHOFF, L.: Zbl. Path. **33**, 19 (1922/23). — HAUCK, H. M., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **103**, 480 (1933).

<sup>8</sup> MARINE, D.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **11**, 117 (1914). — STEEN-

einer solchen Hypertrophie. Auf einen Mangel an Calcium ist wahrscheinlich auch die Hypertrophie der Nebenschilddrüsen bei Vögeln zurückzuführen, denen Mineralsäuren zugeführt wurden<sup>1</sup>.

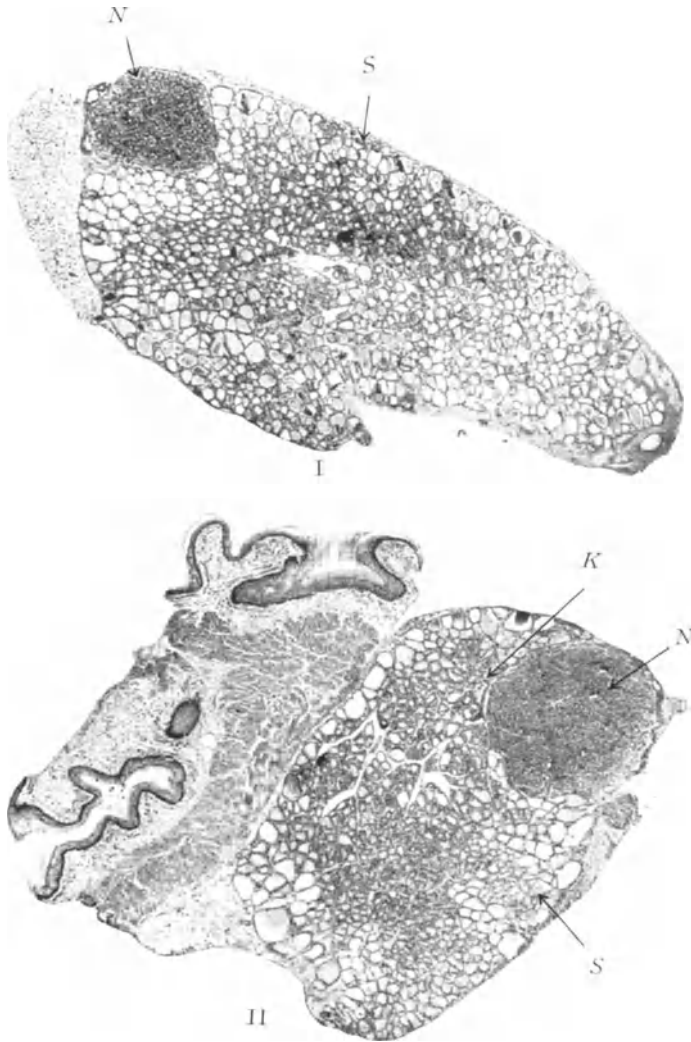


Abb. 50. Wirkung einer calciumarmen Kost auf die Größe der Nebenschilddrüse. Ratten, 8 Wochen alt, Schnitte durch Schilddrüse und Nebenschilddrüse in der Höhe des größten Durchmessers der Nebenschilddrüse. Vergrößerung 30fach. I = normale Kost. II = calciumarme Kost. S = Schilddrüse, N = Nebenschilddrüse, K = Kompression der Schilddrüsenfollikel durch die vergrößerte Nebenschilddrüse. (Luce.)

BOCK, H., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **58**, 59 (1923). — HUGHES, T. S., u. Mitarb.: Poultry Sci. **4**, 151 (1925). — OBERLING, CH., u. M. GUÉRIN: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 1134 (1931).

<sup>1</sup> MARINE, D.: Special Cytology **1**, 575 (1928) New York.

Eine auffallende Vergrößerung der Nebenschilddrüsen wurde bei Hunden beobachtet, bei welchen die Galle durch eine Fistel aus dem Körper abgeleitet worden war<sup>1</sup>. Bei solchen Tieren entsteht eine starke Veränderung des Knochenaufbaues, welche von DIETERICH als porotische Malacie bezeichnet worden ist. Nach LOEWY sollen die histologischen Veränderungen denen bei Ostitis fibrosa entsprechen. Da die Ableitung der Galle zu einem beträchtlichen Calciumverlust für den Organismus führt, ist die Hyperplasie der Epithelkörperchen vermutlich dadurch bedingt.

Wie die Vermehrung der Calciumzufuhr auf die Nebenschilddrüsenhistologie und -funktion einwirkt, ist noch nicht genauer untersucht worden. Die wiederholte tägliche Injektion von Calciumchlorid bei Ratten und Meerschweinchen<sup>2</sup> führte innerhalb 5—35 Tagen nicht zu einer histologischen Veränderung.

Nahe Beziehungen bestehen zwischen der Nahrungsaufnahme und der Nebenschilddrüsenhistologie — vermutlich also auch der Nebenschilddrüsenfunktion. Die Nahrungsentziehung erzeugt degenerative atrophische Veränderungen der Nebenschilddrüsen<sup>3</sup>. Vielleicht beruht die Abnahme des Blutcalciumgehaltes im hungernden Körper<sup>4</sup> auf einer Unterfunktion der Epithelkörperchen.

Nach Knochenbrüchen bei jungen Kaninchen zeigten weder die Größe noch der histologische Aufbau der Nebenschilddrüsen eine deutliche Veränderung<sup>5</sup>.

So wie bei der Rachitis des Menschen zwar nicht regelmäßig aber häufig eine Hyperplasie der Epithelkörperchen zu finden ist<sup>6</sup>, wurde auch bei der Spontanrachitis der Ratten<sup>7</sup> und bei der durch Mangel an Vitamin D erzeugten Rachitis der Kücken<sup>8</sup> und Ratten<sup>9</sup> oft eine starke Epithelkörperchenhyperplasie beobachtet. Wie Mangel an Vitamin D wirkt auch der (einen solchen Mangel herbeiführende)

<sup>1</sup> DIETERICH, H.: Beitr. klin. Chir. **134**, 530 (1925) Lit. — SÉNÉQUE, J.: Presse méd. **1928**, 516. — LOEWY, G.: Ebenda **1931**, 1627 (Lit.).

<sup>2</sup> PARHON u. BRIESE.

<sup>3</sup> PEPERE, A.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **48**, 67 (1907). — JACKSON, C. M.: Amer. J. Anat. **19**, 305 (1916). — CHEYMOL, J., u. A. QUINQUAUD: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **14**, 1048 (1932).

<sup>4</sup> GATES, FR. S., u. J. H. B. GRANT: J. of exper. Med. **45**, 139 (1927).

<sup>5</sup> PARHON, C. I., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 245 (1932).

<sup>6</sup> Z. B. WEICHSLEBAUM, A.: Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. **1914**, 85. — PAPPENHEIMER, A. M., u. J. MINOR: J. med. Res. **42**, 391 (1921).

<sup>7</sup> ERDHEIM, J.: Denkschrift der mathem.-naturw. Kl. Akad. Wien **1914**, 90.

<sup>8</sup> DOYLE nach HIGGINS u. SHEARD. — NONIDEZ, J. F., u. H. D. GOODALE: Amer. J. Anat. **38**, 319 (1926/27). — HIGGINS, G. M., u. CH. SHEARD: Amer. J. Physiol. **85**, 299 (1928).

<sup>9</sup> ASCHOFF. — SOROUR, M. F.: Beitr. path. Anat. **71**, 467 (1923). — HIGGINS u. SHEARD. — NONIDEZ u. GOODALE.

Mangel an Lichteinwirkung beim Tier (Kücken und Ratten) hyperplasieerzeugend.

Die bei Rachitis hyperplastisch gewordenen Epithelkörperchen geben häufig nicht genügend Hormon ab: der Häufigkeit der Rachitis, den jahreszeitlichen Schwankungen derselben gehen bekanntlich Häufigkeit und jahreszeitliche Schwankungen der Säuglingstetanie<sup>1</sup> parallel. Auch bei der experimentell erzeugten Rachitis der Tiere besteht eine Tetaniebereitschaft. Die Tetanie ist durch Phosphatzufuhr und durch Hungernlassen auszulösen<sup>2</sup>.

Die durch Lichtmangel oder Mangel an Vitamin D erzeugte Nebenschilddrüsenhyperplasie läßt sich durch Zufuhr von Vitamin D in Form von Lebertran oder durch Vitaminbildung im Körper durch Ultraviolettlichtbestrahlung verhindern<sup>3</sup>. Schwer zu vereinen ist mit diesem Befund die Angabe<sup>4</sup>, daß die Ultraviolettlichtbestrahlung beim normalen Kaninchen eine Hyperplasie der äußeren Epithelkörperchen erzeugt; da die Folgen der Parathyreoidektomie durch die Bestrahlung gemildert werden<sup>5</sup>, wurde angenommen, daß Vitamin D die Hormonabgabe aus den Epithelkörperchen fördert.

Nach HESS und LEWIS<sup>6</sup> soll Vitamin D-Zufuhr nur auf dem Umweg über eine Förderung der Parathyreoidsekretion den Calciumgehalt des Blutes vermehren. Aber diese Annahme ist nicht richtig<sup>7</sup>. Reichliche Mengen von Ergosterin erhöhen auch nach der Herausnahme der Epithelkörperchen die Blutcalciumwerte wie beim normalen Tier.

Daß die Wirkung des bestrahlten Ergosterins auf den Calciumstoffwechsel nicht mit der des Nebenschilddrüsenhormons identisch ist<sup>8</sup>,

<sup>1</sup> Lit. bei GYÖRGY, P.: *Erg. inn. Med.* **36**, 752 (1929). — Siehe auch FREUDENBERG, E.: *Handb. Kinderheilk.* **1**, 727 (1931).

<sup>2</sup> SHOHL, A. T., u. Mitarb.: *J. of biol. Chem.* **73**, 655, 665 (1927); **78**, 181 (1928); **79**, 257, 269 (1928). — CAVINS, A. W.: *J. of biol. Chem.* **59**, 237 (1924). — WILDER, T. S.: *J. of biol. Chem.* **81**, 65 (1929).

<sup>3</sup> HIGGINS u. SHEARD. — NONIDEZ u. GOODALE. — OBERLING u. GUÉRIN. — Siehe hierzu HIGGINS, G. M., u. Mitarb.: *Amer. J. Physiol.* **94**, 91 (1930).

<sup>4</sup> GRANT, J. H. B., u. FR. L. GATES: *J. gen. Physiol.* **6**, 635 (1924).

<sup>5</sup> GATES, FR. L., u. J. H. B. GRANT: *J. of exper. Med.* **45**, 115 (1927). — SWINGLE, W. W., u. J. G. RHINHOLD: *Amer. J. Physiol.* **75**, 59 (1925).

<sup>6</sup> HESS, A. F., u. J. M. LEWIS: *J. amer. med. Assoc.* **91**, 783 (1928). — GREENWALD, J., u. J. GROSS: *J. of biol. Chem.* **82**, 505 (1929). — TAYLOR, N. B., u. Mitarb.: *Canad. med. Assoc. J.* **24**, 763 (1931); **25**, 20 (1931).

<sup>7</sup> DEMOLE, V., u. A. CHRIST: *Arch. f. exper. Path.* **146**, 361 (1929). — SPIES, J. W., u. Mitarb.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 527 (1931).

— SHELLING, D. H.: *J. of biol. Chem.* **96**, 215 (1932). — HARRIS, L. J.: *Lancet* **222**, 1031 (1932). — SPRETER, T. v.: *Z. exper. Med.* **85**, 19 (1932).

— JONES, J. H.: *J. biol. Chem.* **100**, 343 (1933).

<sup>8</sup> PUGSLEY, L. J.: *J. of Physiol.* **76**, 315 (1932). — Siehe auch SPIES

geht daraus hervor, daß Ratten, welche bei fortgesetzter Zufuhr von Epithelkörperchenextrakt nicht mehr mit einer Vermehrung der Calciumausscheidung reagieren, auf bestrahltes Ergosterin sofort und ohne

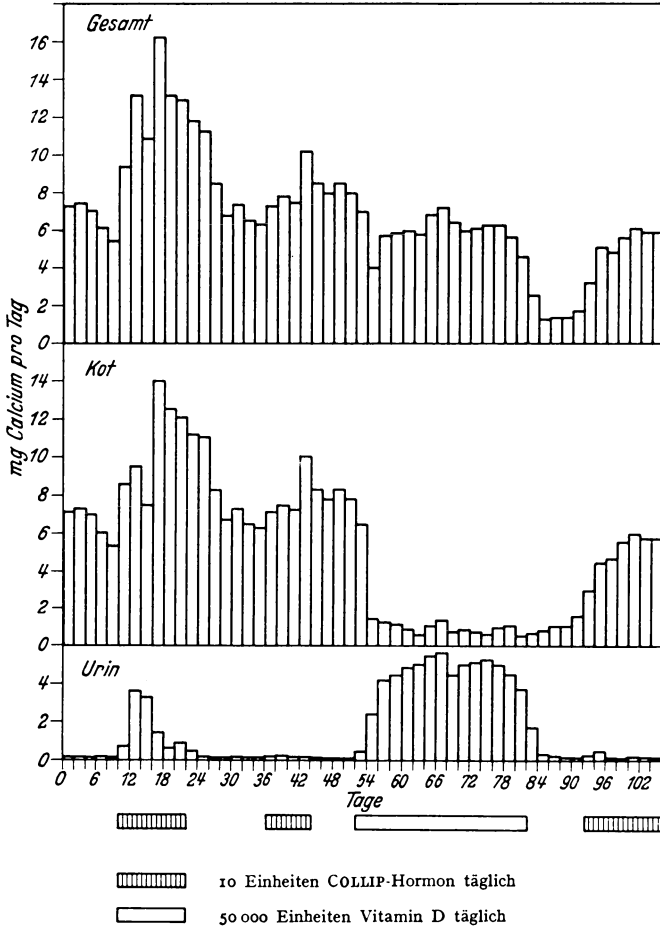


Abb. 51. Erwachsene Ratte. Vergleich der Wirkung der fortgesetzten Zufuhr von Colliphormon mit der von bestrahltem Ergosterin auf die Calciumausscheidung. (Pugsley.)

„immun“ zu werden vermehrt Calcium im Urin ausscheiden. Im Gegensatz zur Hormonwirkung wird dabei die Calciumausscheidung im Kot vermindert. Wenn jungen Hunden, welche mit einer an Vitamin D armen Kost aufgezogen werden, bestrahltes Ergosterin gegeben wird, dann verursacht die Injektion von Parathyroideahormon während der



Ergosterinperiode eine stärkere Steigerung der Blutcalciumwerte als bei Tieren ohne Ergosterinzufuhr<sup>1</sup>.

Auch die histologischen Veränderungen am Knochen sind verschieden. Es kommt nicht zu der für das Nebenschilddrüsenhormon charakteristischen Art der Anregung der Osteoclasten- und Osteoblastenbildung<sup>2</sup>.

Die Beziehungen zwischen Mangel an Vitamin D und Epithelkörperchen sind also noch nicht geklärt. Wahrscheinlich ist die auf den Mangel an antirachitischem Vitamin folgende Nebenschilddrüsenhyperplasie mit einer Unterfunktion verbunden; durch Steigerung der Zufuhr oder nach Bildung von Vitamin D wird die Hyperplasie beseitigt und die Funktion der Nebenschilddrüsen wird wieder normal.

Bei chronischer Bleivergiftung<sup>3</sup> und bei akuter und chronischer Vergiftung mit Natriumfluorid<sup>4</sup> sind anatomische Veränderungen an den Nebenschilddrüsen gefunden worden. Sie treten zusammen mit Störungen im Knochenaufbau auf und lassen die Vermutung zu, daß diese Gifte die Hormonabgabe aus den Nebenschilddrüsen beeinflussen können.

## X. Wechselbeziehungen zwischen den Nebenschilddrüsen und anderen innersekretorischen Organen.

### a) Keimdrüsen.

Mit der Zunahme der Eiggröße im Ovar oder Ovidukt der Taube<sup>5</sup> und des Huhnes<sup>6</sup> steigt der Calciumgehalt des Blutes stark an (z. B. von 13,4 mg% im Durchschnitt von 20 Hühnern auf 23,5 mg% im Durchschnitt von 14 Hühnern). Gleichzeitig nimmt das Gewicht der Epithelkörperchen, deren histologische Struktur sich ändert, etwas zu. Es ist anzunehmen, daß diese Veränderungen Ausdruck einer Hormonmehrabgabe der Nebenschilddrüsen sind.

Wie schon im I. Band auf S. 50 berichtet wurde, begünstigt die Schwangerschaft bei Frauen und bei Tieren das Auftreten einer Tetanie.

Sehr häufig wurde bei weiblichen Tieren festgestellt, daß die durch Parathyreoidmangel herbeigeführte latente Tetanie in der Schwangerschaft manifest wird<sup>7</sup>. Schwangere Hündinnen sterben nach der Parathyreoidektomie rascher als nicht schwangere Tiere<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> MORGAN, A. F., u. E. A. GARRISON: J. of biol. Chem. **85**, 687 (1930).

<sup>2</sup> SELYE, H.: Endocrinology **16**, 547 (1932).

<sup>3</sup> RUTISHAUSER, E.: Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg. **3**, 300 (1932).

<sup>4</sup> PAVLOVIC, R. A., u. D. M. TIHOMIROV: C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 497 (1932). — Siehe dagegen HAUCK, H. M., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **103**, 480 (1933).

<sup>5</sup> RIDDLE, O., u. W. H. REINHART: Amer. J. Physiol. **76**, 660 (1926).

<sup>6</sup> SUN, T. P., u. M. M. MAC OVAN: J. of Physiol. **70**, Proc. IV (1930). — MAC OVAN, M. M.: Quart. J. exper. Physiol. **21**, 383 (1932).

<sup>7</sup> Lit. Bd. I, S. 50, Note 4. — HALSTED, W. S.: Bull. Johns Hopkins Hosp. Rep. **1**, 373 (1896). — VASSALE, G.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **30**, 49 (1897). — PINELES, F.: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss.

Während der Brunst kann bei latent tetanischen Hündinnen die Tetanie ebenfalls manifest werden<sup>1</sup>. Begünstigend wirkt auch die Lactation<sup>2</sup>.

Bei normalen weiblichen Tieren hat die Injektion der gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens und der Hormone des Ovars keinen Einfluß auf den Calciumstoffwechsel<sup>3</sup>.

Hündinnen mit latenter Tetanie<sup>4</sup> durch Insuffizienz der Nebenschilddrüsen nach Exstirpation der Schilddrüse und der Epithelkörperchen — bekamen tetanische Erscheinungen und zeigten einen Abfall des Calciumgehaltes im Blute, wenn ihnen gonadotropes Hormon aus Schwangerenarn injiziert wurde. Die Verschlimmerung der Tetanie erfolgte gleichzeitig mit dem Auftreten des Oestrus. Nach dem Aussetzen der Hormonzufuhr verschwanden die tetanischen Erscheinungen nur in einem Teil der Fälle. Der Calciumspiegel im Blute blieb zum Teil niedrig. Bei männlichen Hunden und bei weiblichen Tieren nach der Exstirpation der Ovarien verschlimmerte die Zufuhr des gonadotropen Hormones die latente Tetanie nicht.

Die Gefahr der Tetanie, welche für Tiere mit mangelhafter Nebenschilddrüsenfunktion während des Oestrus, während der Schwangerschaft und während der Lactation besonders groß ist, läßt sich durch fortgesetzte Gaben von bestrahltem Ergosterin beherrschen. Um das Ausbrechen der Tetanie zu verhindern, ist es notwendig, während der Schwangerschaft und während der Lactation größere Ergosterinmengen zuzuführen als vor und nach diesen Perioden<sup>5</sup>.

Aus den Feststellungen über die erhöhte Tetaniebereitschaft latent tetanischer schwangerer Tiere geht hervor, daß das fetale Nebenschilddrüsengewebe nicht in der Lage ist, den Hormonmangel des Muttertieres zu ersetzen. Da die Injektion von 100 Einheiten COLLIP-Hormon in die Feten nicht zu einer Erhöhung des Calciumgehaltes im Blute von

---

Kl. 113, Abt. 3, 199 (1904). — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 14, 120 (1905). — Dtsch. Arch. klin. Med. 85, 49 (1906). — MASSAGLIA, A. C.: Ebenda 48, 109 (1907); 50, 367 (1909). — Zbl. Path. 24, 577 (1913). — Endocrinology 5, 309 (1921). — ADLER, L., u. H. THALER: Z. Geburtsh. 62, 194 (1908). — DRAGSTEDT, L. R., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 69, 477 (1924). — CHANDLER, S. B.: Anat. Rec. 53, 105 (1932) u. a.

<sup>8</sup> (zu S. 291) CARLSON, A. J.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 10, 183 (1913). — WERELIUS, A.: Surg etc. 16, 141 (1913); nach DRAGSTEDT. — RUGGERI, G.: Monit. ostetr.-ginec. 3, 608 (1931).

<sup>1</sup> LUCKHARDT, A. B., u. J. BLUMENSTOCK: Amer. J. Physiol. 63, 409 (1923). — DRAGSTEDT u. Mitarb.

<sup>2</sup> DRAGSTEDT u. Mitarb. — DRAGSTEDT, L. R.: Physiol. Rev. 7, 499 (1927). — CHANDLER.

<sup>3</sup> DIXON, T. F.: Biochemic. J. 27, 410 (1933). — MATHIEU, F.: C. r. Soc. Biol. Paris 113, 903 (1933).

<sup>4</sup> MATHIEU.

<sup>5</sup> KOZELKA, F. L., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 100, 715 (1933).

Hündinnen führte<sup>1</sup>, ist die Unwirksamkeit des fetalen Epithelkörperchengewebes wahrscheinlich nicht darauf zurückzuführen, daß es noch nicht funktionstüchtig ist, sondern darauf, daß das Hormon der Nebenschilddrüsen nicht durch die Placenta hindurchdringt.

Die Entfernung der Keimdrüsen bei Hunden führt nicht zu einer Veränderung des Calciumspiegels im Blute<sup>2</sup>.

Der Einfluß der Keimdrüsenentfernung auf die Erscheinungen des Parathyreoidmangels ist noch wenig untersucht. Das Auftreten der Tetanie wird dadurch nicht verhindert<sup>3</sup>. Die Abnahme des Serumcalciumgehaltes durch Exstirpation der Nebenschilddrüsen (und der Schilddrüse) erfolgt beim Hund nach der Kastration unverändert<sup>4</sup>. Bei in der Jugend kastrierten Hähnen hypertrophieren die Nebenschilddrüsen etwas<sup>5</sup>.

Auch der Einfluß des chronischen Parathyreoidmangels auf die Ausbildung der Keimdrüsen jugendlicher Tiere ist noch wenig untersucht. Nach HAMMETT<sup>6</sup> ist das Wachstum der Keimdrüsen gehemmt, jedoch nicht stärker als der allgemeinen Hemmung des Wachstums entspricht.

#### b) Hypophyse.

Bei nebenschilddrüsenlosen Ratten treten histologische Veränderungen besonders im Vorderlappen der Hypophyse auf<sup>7</sup>. Aber es läßt sich nicht entscheiden, ob die Hemmung des Körperwachstums parathyreoopriver Ratten auf eine Vorderlappenunterfunktion zurückzuführen ist.

Eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen wurde bei hypophysektomierten Kaulquappen<sup>8</sup> und bei hypophysektomierten Hunden<sup>9</sup> beobachtet.

#### c) Nebennieren.

Wie in Band I, S. 337, mitgeteilt wurde, fehlen sichere Einwirkungen der Parathyreidektomie oder der Zufuhr von COLLIPSCHEM Hormon auf die Wirkung des Adrenalins. Nach GLEY und Mitarbeiter<sup>10</sup> ist der Adrenalinegehalt der Nebennieren des Hundes nach der Exstirpation

<sup>1</sup> HOSKINS, F. M., u. F. F. SNYDER: Amer. J. Physiol. 104, 530 (1933). — Siehe auch UJIE, SH.: Tohoku J. exper. Med. 20, 34 (1932).

<sup>2</sup> CHEYMOL, J., u. A. QUINQUAUD: C. r. Soc. Biol. Paris 195, 287 (1932).

<sup>3</sup> HUTCHISON, R.: J. of Physiol. 23, 178 (1898—99). — CHEYMOL u. QUINQUAUD.

<sup>4</sup> PARHON, C. I., u. H. DEREVICI: C. r. Soc. Biol. Paris 104, 441 (1930).

<sup>5</sup> JUHN, M., u. J. B. MITCHELL jr.: Amer. J. Physiol. 88, 177 (1929).

<sup>6</sup> HAMMETT, FR. S.: Ebenda 77, 527 (1926).

<sup>7</sup> KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. 11, 319 (1917). — POOS, F.: Z. exper. Med. 54, 709 (1927).

<sup>8</sup> Siehe Bd. I, S. 176, Note 2.

<sup>9</sup> KOSTER, S.: Pflügers Arch. 224, 212 (1930).

<sup>10</sup> GLEY, E., u. E. CZARNECKI: J. Physiol. et Path. gén. 28, 342 (1930).

der Nebenschilddrüsen (und der Schilddrüse) unverändert; nach Absinken des Blutcalciumgehaltes auf niedrige Werte war die Adrenalinabgabe auf Splanchnicusreiz herabgesetzt.

Nach Zufuhr von COLLIP'schem Hormon steigt der Cholesteringehalt der Nebennieren des Hundes etwas an<sup>1</sup>.

Bei Ostitis fibrosa des Menschen mit Geschwulst der Nebenschilddrüsen wurde eine Hyperplasie der Nebennieren beobachtet<sup>2</sup>.

Die Entfernung der Nebennieren soll nach GULEKE<sup>3</sup> die akuten Erscheinungen der Tetanie zum Verschwinden bringen. Dies gelang jedoch nur, wenn gleichzeitig mit den Nebenschilddrüsen auch die Schilddrüse restlos entfernt worden war. Unter diesen Bedingungen starben die Tiere spätestens drei Tage nach der Nebennierenentfernung, ohne daß Krämpfe auftraten. Durch Unterbinden der Nebennierenvenen konnten die Krämpfe abgeschwächt aber nicht verhindert werden.

Bei totaler Entfernung der Nebennieren bei normalen Katzen und Hunden trat in einem Teil der Fälle eine Steigerung des Calciumgehaltes im Blute auf<sup>4</sup>.

d) Schilddrüse siehe S. 215.

e) Inselzellen siehe S. 443.

---

<sup>1</sup> PARHON, C. I., u. G. WERNER: C. r. Soc. Biol. Paris 107, 401 (1931).

<sup>2</sup> PAUL, F.: Beitr. path. Anat. 87, 503 (1931).

<sup>3</sup> GULEKE, N.: Arch. klin. Chir. 94, 496 (1911).

<sup>4</sup> TAYLOR, N. B., u. W. R. CAVEN: Amer. J. Physiol. 81, 511 (1927). — ROGOFF, J. M., u. G. N. STEWART: Ebenda 86, 25 (1928).

## Drittes Kapitel.

### Inselzellen der Bauchspeicheldrüse.

#### I. Geschichtliche Bemerkungen über die Erforschung der Bedeutung der Inselzellen.

Die ersten Beobachtungen über den Einfluß der Entfernung der Bauchspeicheldrüse bei Tieren fallen in eine Zeit, in der man über die Zusammenhänge zwischen der Funktion der Bauchspeicheldrüse und der Zuckerkrankheit noch nichts ahnte.

Schon in der zweiten Hälfte des 17. Jahrhunderts wurden von BRUNNER<sup>1</sup> und später von HALLER<sup>2</sup> Teile der Bauchspeicheldrüse bei Hunden entfernt. KLEBS und MUNK<sup>3</sup> (1864) scheinen die ersten gewesen zu sein, die Entfernungen der Bauchspeicheldrüse und Unterbindungen der Gänge der Bauchspeicheldrüse ausgeführt haben in der Absicht, Aufklärungen über die Beziehungen zwischen Bauchspeicheldrüse und Zuckerkrankheit zu erhalten, übrigens mit negativem Ergebnis.

Daß solche Beziehungen bestehen, darauf wies als erster 1851 BOUCHARDAT<sup>4</sup> hin. Wie schon vor ihm andere Kliniker in vereinzelt Fällen stellte er fest, daß bei der Zuckerkrankheit nicht selten Pankreas-erkrankungen anzutreffen waren. Aber allgemeinere Beachtung fanden diese Beziehungen erst nach 1877, als LANCEREAUX<sup>5</sup> und LAGUESSE erneut auf sie hingewiesen hatten.

Aber die gelegentlich ausgeführten weiteren Versuche der Pankreas-entfernung<sup>6</sup> oder der Verödung des Pankreasgewebes durch Verstopfung oder Abbinden der Pankreasgänge<sup>7</sup>, so von BOUCHARDAT, CL. BERNARD, führten zunächst zu keinen klaren Erkenntnissen; sie haben nur noch geringes historisches Interesse.

Das Jahr 1889 brachte die Entdeckung des experimentellen Pankreas-diabetes. Fast zu gleicher Zeit berichteten DE DOMINICIS<sup>8</sup> sowie von

---

<sup>1</sup> BRUNNER, C., nach VON MERING, J., u. O. MINKOWSKI: Arch. f. exper. Path. 26, 371 (1890).

<sup>2</sup> HALLER, nach BOUCHARDAT, A.: De la glykosurie. Paris 1883.

<sup>3</sup> KLEBS u. MUNK, nach v. MERING u. MINKOWSKI.

<sup>4</sup> BOUCHARDAT s. o.

<sup>5</sup> LANCEREAUX, E.: Bull. Acad. Méd. Paris II, Ser. 6, 1215 (1877); 19, 588 (1888).

<sup>6</sup> Siehe bei v. MERING u. MINKOWSKI.

<sup>7</sup> Siehe bei HÉDON, E.: Arch. internat. Méd. expér. 3, 341 (1891). — BOUCHARDAT.

<sup>8</sup> DE DOMINICIS, N.: Giorn. internat. Szi. Med. 11, 801 (1889).

MERING und MINKOWSKI<sup>1</sup>, daß die Entfernung der Bauchspeicheldrüse bei Hunden zur Glykosurie führt. Während ersterer seine Beobachtungen nicht richtig deutete und den Diabetes mellitus für eine nicht regelmäßige Folge der Pankreasentfernung erklärte, erkannten von MERING und MINKOWSKI vollkommen klar die Bedeutung ihrer Beobachtungen. Sie waren von dem Plane ausgegangen, den Einfluß des Fortfalles der äußeren Sekretion des Pankreas auf die Resorbierbarkeit einer bestimmten Fettart zu untersuchen. Schon in ihrer ersten Arbeit kamen sie zu der Erkenntnis, daß nicht der Fortfall der *äußeren* Pankreassekretion in den Darm den Diabetes mellitus erzeuge und gelangten zu der Schlußfolgerung: „Es ist in der Norm eine Funktion des Pankreas, den Verbrauch des Zuckers im Organismus zu vermitteln, und der Ausfall dieser Funktion ist die Ursache des Diabetes mellitus“. Die Richtigkeit dieser Annahme wurde durch mannigfach abgeänderte Versuche, die hauptsächlich durch die ablehnende Stellung PFLÜGERS ausgelöst worden sind, im Laufe der folgenden Jahre endgültig sichergestellt.

Seit der Doktorarbeit von LANGERHANS aus dem Jahre 1869 weiß man, daß das Pankreas neben dem nach außen sezernierenden Parenchym noch ein zweites Gewebe enthält, das später LANGERHANS'Sches Inselgewebe genannt wurde. LANGERHANS hatte sich über dessen Funktion keine genaueren Vorstellungen gemacht; er hielt es für möglich, daß die Zellen in Beziehung zu nervösen Apparaten der Drüse stünden.

Daß die LANGERHANS'Schen Inseln eine innersekretorische Funktion hätten, vermutete LAGUESSE<sup>2</sup> schon vor der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes. Daß der Bauchspeicheldrüse überhaupt eine innersekretorische Leistung zukomme, diese Hypothese war schon früher gelegentlich aufgestellt worden.

Für die Entscheidung der Frage, ob der Fortfall der Parenchymzellen oder der Inselzellen den Diabetes mellitus auslöst, war schon vor der Entdeckung des experimentellen Diabetes wertvolle Vorarbeit geleistet worden. Es war schon festgestellt worden, daß die Unterbindung der Gänge der Bauchspeicheldrüse zwar zu einem Untergang des Parenchyms führt, daß aber eine Zuckerkrankheit darnach nicht auftritt<sup>3</sup>.

Aber erst 1900 erkannte man durch die Arbeiten von SSOBOLEW<sup>4</sup> und SCHULZE<sup>5</sup>, daß nach der Gangunterbindung *nur* das Parenchym zugrunde geht, während die Inseln lange Zeit hindurch intakt bleiben.

<sup>1</sup> v. MERING, J., u. O. MINKOWSKI: Zbl. klin. Med. **10**, 393 (1889). — Dieselb.: Arch. f. exper. Path. **26**, 371 (1890). — MINKOWSKI, O.: Berl. klin. Wschr. **1892**, 90.

<sup>2</sup> LAGUESSE, E. G.: C. r. Soc. Biol. Paris **44**, 622, 819 (1893).

<sup>3</sup> Siehe Näheres S. 303 u. 313.

<sup>4</sup> SSOBOLEW, L. W.: Virchows Arch. **168**, 91 (1902).

<sup>5</sup> SCHULZE, W.: Arch. mikr. Anat. **56**, 491 (1900).

SBOBLEW äußerte die Vermutung, „daß gerade die LANGERHANSschen Inseln das morphologische Substrat dieser besonderen, bei der Metamorphose der Kohlehydrate eine Rolle spielenden Funktion der Bauchspeicheldrüse bilden“. Die Zeit gab ihm recht.

Die pathologisch-anatomischen Befunde an den Bauchspeicheldrüsen der an der Zuckerkrankheit Verstorbenen brachte aber nicht die Entscheidung. Wohl brachte sie Hinweise für die besondere Bedeutung der Inselzellen, aber die Inseln erwiesen sich in so vielen Fällen als normal oder wenig geschädigt, daß manche Pathologen noch lange Zeit an der ursächlichen Bedeutung der Inselzellen für diese Erkrankung zweifelten.

Für die ursächliche Bedeutung der Inselzellen sprach das Ergebnis der Exstirpation des Inselgewebes der Knochenfische, das bei diesen räumlich fast völlig vom eigentlichen Drüsengewebe getrennt ist; die Inselgewebsentfernung führte zum Diabetes mellitus. Doch war zur Zeit dieser Versuche die Frage durch die Darstellung des Insulins schon gelöst.

Um zu entscheiden, ob die Bauchspeicheldrüse eine, an die Unversehrtheit ihres Gewebes gebundene, entgiftende und dadurch den Diabetes mellitus verhindernde Funktion habe, oder ob sie ein den Kohlehydratstoffwechsel regelndes Hormon abgebe, wurde unmittelbar nach der Entdeckung des experimentellen Diabetes versucht, die Stärke der Glykosurie durch Verfütterung von Pankreas oder durch Verfütterung oder Einverleibung von Pankreasauszügen herabzusetzen. Die meisten dieser Versuche<sup>1</sup> verliefen vollkommen negativ oder so wenig eindeutig, daß MACLEOD und PEARCE noch 1913 mit Recht sagen konnten, daß der endgültige Beweis für eine Hormonbildung in der Bauchspeicheldrüse noch nicht erbracht sei.

Auf eine Wiedergabe aller Substitutionsversuche soll hier verzichtet werden. Hier soll nur auf die älteren Versuche eingegangen werden, bei denen richtige Vorstellungen zur Wahl eines besonders beschaffenen Ausgangsmaterials oder bestimmter Auszugsverfahren Anlaß gegeben haben, oder bei denen offenbar das Ziel der Darstellung eines gegen den Pankreasdiabetes wirksamen Auszuges mehr oder weniger vollkommen erreicht wurde.

In der Überzeugung, daß die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse als Hormonbildner in Betracht kommen, verwandten DIAMARE<sup>2</sup> sowie

<sup>1</sup> Lit. siehe bei PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. 108, 115 (1905). — LESCHKE, E.: Arch. f. Physiol. 1910, 401. — MACLEOD, J. J. R.: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin 1927. — Siehe auch VAHLEN, E.: Z. physiol. Chem. 59, 194 (1909); 90, 158 (1914). — MOHR, L. u. Ders.: Ebenda 198.

<sup>2</sup> DIAMARE, V.: Mem. 2. Internat. Mschr. Anat. Physiol. 22, 1905, nach Zbl. Physiol. 19, 545 (1905) (Lit.).

RENNIE und FRASER<sup>1</sup> zur Bereitung ihrer Präparate nicht die Gesamtbauchspeicheldrüse, sondern das fast reine Inselgewebe der Knochenfische. Die Auszüge wurden vorwiegend per os und nur einmal parenteral gegeben. Ein eindeutiger Erfolg blieb versagt, vielleicht wäre er diesen Untersuchern beschieden gewesen, wenn die Versuche einer parenteralen Zufuhr systematischer durchgeführt worden wären.

BLUMENTHAL<sup>2</sup> verwandte zur Extraktion der Bauchspeicheldrüsen das Lösungsmittel, welches später die Insulindarstellung aus den Bauchspeicheldrüsen ermöglichte, den Alkohol. Aber er hatte mit seinen Auszügen keine eindeutigen Erfolge.

Zu therapeutisch einigermaßen sicher wirkenden Auszügen gelangte als erster ZUELZER mit seinen Mitarbeitern DOHRN und MARXER<sup>3</sup>. Als Ausgangsmaterial verwandte ZUELZER zunächst die Bauchspeicheldrüsen von Kälbern, bei denen zur Anstauung des vorausgesetzten Hormones einige Stunden vor der Herausnahme die Pankreasvenen abgebunden worden waren. Sie erhielten eiweißfreie Auszüge, die bei pankreasdiabetischen Hunden an den Injektionstagen und den Nachtagen die Zuckerausscheidung herabsetzten, doch nicht bis zum völligen Verschwinden, und die bei zuckerkranken Menschen neben einer nicht allzustarken Verminderung der Zuckerabgabe eine starke Senkung der Acetonkörperausscheidung herbeiführten. Aber eine klinisch brauchbare Substitutionstherapie brachten diese Arbeiten ZUELZERS zunächst nicht, da bei vielen der behandelten Kranken Fieber mit Schüttelfrösten auftrat.

SCOTT<sup>4</sup> ging von der schon von anderen Forschern zuvor geäußerten Idee aus, daß die Fermente des Pankreasparenchyms das auf die Zuckerkrankheit wirksame Hormon zerstören könnte. Deshalb verwandte er Alkohol bzw. angesäuertes Wasser zur Extraktion und benutzte Drüsen, bei denen durch die zuvor ausgeführte Gangunterbindung das nach außen sezernierende Parenchym zur Verödung gebracht worden war. Nach parenteraler Zufuhr seiner Auszüge beobachtete er zwar bei pankreasdiabetischen Hunden eine entschiedene Senkung der Zuckerausscheidung und Besserung des Allgemeinbefindens, aber er wagte nicht, diese Wirkungen einem Gehalt an Hormon zuzuschreiben.

Von 1913—16 arbeiteten MURLIN und KRAMER<sup>5</sup> an dem Problem der

<sup>1</sup> RENNIE, J., u. TH. FRASER: *Biochemic. J.* **2**, 7 (1907).

<sup>2</sup> BLUMENTHAL, F.: *Z. physik. u. diät. Ther.* **1**, 250 (1898).

<sup>3</sup> ZUELZER, G., M. DOHRN u. A. MARXER: *Dtsch. med. Wschr.* **1908**, 1380. — ZUELZER, G.: *Z. exper. Path. u. Ther.* **5**, 307 (1909); siehe auch FORSCHBACH, J.: *Dtsch. med. Wschr.* **1909**, 2053. — *Arch. f. exper. Path.* **60**, 131 (1909).

<sup>4</sup> SCOTT, E. L.: *Amer. J. Physiol.* **29**, 306 (1912). — Siehe auch MACLEOD a. a. O.

<sup>5</sup> MURLIN, J. R., u. B. KRAMER: *J. of biol. Chem.* **15**, 365 (1913). — *Dies. u. L. E. SCOTT: J. metabol. Res.* **2**, 19 (1922).



Darstellung wirksamer Auszüge aus der Bauchspeicheldrüse. Auch sie erhielten zweifellos wirksame Auszüge, mit denen sie die Glykosurie pankreasdiabetischer Hunde z. T. zum Verschwinden brachten. Aber auch sie hielten, in wohl zu großer Skepsis, ihre Versuche nicht für beweisend.

Zu vollem Erfolge gelangte 1921, also kurz vor der Beschreibung der Darstellung des Insulins, PAULESCO<sup>1</sup>, dessen Auszüge nach parenteraler Einverleibung bei pankreaslosen Hunden schon innerhalb einer Stunde den Blutzucker senkten. Die Blutzuckerverminderung war der zugeführten Extraktmenge proportional. Die Acetonkörper des Blutes und Harnes sanken ab. Auch bei normalen Hunden beobachtete PAULESCO eine Hypoglykämie. Er schlug für den wirksamen Bestandteil der Bauchspeicheldrüse den Namen *Pankrein* vor.

Nach der Veröffentlichung der ersten Insularbeiten der Torontoer Forscher ließ E. GLEY<sup>2</sup> einen schon im Jahre 1905 bei der „Société de Biologie“ niedergelegten Brief öffnen und verlesen. GLEY wies in diesem Brief darauf hin, daß die Inselzellen vermutlich für den Pankreasdiabetes verantwortlich zu machen seien. Deshalb bereitete er Auszüge aus den nach Gangunterbindung sklerotisch gewordenen Bauchspeicheldrüsen, und er hatte bei pankreasdiabetischen Hunden nach der Einspritzung seiner Auszüge den Erfolg, daß der Harnzucker absank.

Unabhängig von den Torontoer Forschern kamen auch STUBER und KRSTEL<sup>3</sup> dem Ziel nahe.

Zweifellos waren also eine ganze Reihe vor Forschern schon vor den Insulinentdeckern dem Ziele nahe. Wenn der volle Erfolg nicht ihnen, sondern jenen beschieden war, so liegt das in erster Linie daran, daß die *Torontoer* Forscher ihre auf klaren Überlegungen aufgebauten Versuche viel systematischer durchführten.

Ende 1920 trat F. G. BANTING<sup>4</sup>, veranlaßt durch das Studium einer Monographie über die LANGERHANSschen Inseln, an den Leiter des physiologischen Institutes zu Toronto, J. J. R. MACLEOD, mit dem Plane heran, die Möglichkeit einer fermentativen Zerstörung des Hormones bei der Extraktbereitung dadurch auszuschließen, daß man die nach der Gangunterbindung fermentfrei gewordenen Drüsen als Ausgangsmaterial verwenden solle. Anfang 1921 begann er zusammen mit C. H. BEST die Versuche zur Bereitung eines wirksamen Auszuges. BANTING ging also von den gleichen Vorstellungen aus, wie vor ihm GLEY und SCOTT und wie vor diesen SSOBOLEW. Schon im Jahre 1902

<sup>1</sup> PAULESCO, N. C.: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 555, 558, 559 (1921); **90**, 714 (1924). — Arch. intern. Physiol. **16**, 85 (1921).

<sup>2</sup> GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 1322 (1922).

<sup>3</sup> KRSTEL, A. R. (u. B. STUBER): Biochem. Z. **138**, 56 (1923).

<sup>4</sup> Siehe bei MACLEOD, J. J. R.: Quart. J. exper. Physiol. Suppl.-Bd. **1923**, 1.

hatten diese Überlegungen SSOBOLEW zu folgendem Vorschlag veranlaßt: „Diese anatomische Isolierung“ — nach Gangunterbindung — „gestattet aber auch in rationeller Weise eine Organo-Therapie zu erproben“. Da SSOBOLEWS Vorschlag in einer anatomischen Zeitschrift veröffentlicht wurde, blieb er unbeachtet (eine Tatsache, die nicht vergessen werden sollte).

Die von BANTING und BEST aus sklerosiertem Pankreasgewebe bereiteten Auszüge erwiesen sich beim pankreasdiabetischen Hund als wirksam. Der Blutzucker ließ sich bis auf normale Werte erniedrigen.

Bald trat aber die Schwierigkeit ein, die wiederum SSOBOLEW vorausgeahnt hatte und zu deren Umgehung er Vorschläge gemacht hatte: „Da es sehr schwer ist, in größerer Quantität Drüsen zu beschaffen, in denen nur die Inseln erhalten sind, so könnte man sie durch die Drüsen von neugeborenen Tieren . . . ersetzen, bei denen die Inseln im Verhältnis zum Verdauungsapparat sehr gut entwickelt sind; dazu käme noch, daß die Bauchspeicheldrüse der Neugeborenen wenig befähigt ist zur Verdauungsarbeit und man also hoffen darf, daß ihre Verdauungssäfte die Wirkung der von den Inseln abgegebenen Stoffe nicht beeinträchtigen werden. Auf alle Fälle darf man hoffen, daß es der nächsten Zeit vorbehalten ist, die Frage zu lösen, ob es auf diesem Wege gelingt, die Leiden der Diabetiker zu lindern“. Auch dieser fast 20 Jahre vor der Insulin-darstellung gemachte Vorschlag SSOBOLEWS blieb unbeachtet.

Als die kanadischen Forscher aus gleichen Überlegungen heraus 1921 fötale Bauchspeicheldrüsen zur Extraktbereitung heranzogen, erwies sich die Annahme SSOBOLEWS als richtig; die Auszüge waren wirksam.

Schließlich erwies sich auch das von DIAMARE, KULIABKO und RENNIE und FRASER verwandte Ausgangsmaterial, das Inselgewebe der Knochenfische, als wirksam.

Ein weiterer Weg zur Darstellung wirksamer Auszüge aus der normalen Bauchspeicheldrüse der Säugetiere war durch ZUELZER und SCOTT gewiesen; die Extraktion mit saurem Alkohol lieferte wirksame Auszüge. COLLIP gab dann die Methoden der Reinigung der alkoholischen Auszüge an, die es ermöglichten, im Jahre 1922 die klinische Wirksamkeit zu erproben<sup>1</sup>.

Für das Hormon wählten die kanadischen Forscher den Namen *Insulin*, den früher schon DE MEYER und SHARPEY-SCHAFFER in Vorschlag gebracht hatten.

Das Insulin ist eine Albumose und ist in den Inselzellen vermutlich an Protoplasmabestandteile gebunden. ABEL und seinen Mitarbeitern<sup>2</sup> gelang

<sup>1</sup> BANTING, F. G., u. Mitarb.: J. metabol. Res. **2**, 547ff. (1922).

<sup>2</sup> ABEL, J. J.: Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. **12**, 132 (1926). — Ders. u. Mitarb.: J. of Pharmacol. **31**, 65 (1927); **32**, 367 1928.

es zuerst, ein anscheinend einheitliches krystallinisches Insulin darzustellen. Charakteristisch für das sehr große Molekül des Insulins ist sein hoher Gehalt an zum Teil abspaltbarem Schwefel.

Über die Physiologie und Pharmakologie des Insulins sind in dem seit der Entdeckung vergangenen Jahrzehnt weit mehr Arbeiten erschienen als über irgendeinen anderen physiologisch bedeutsamen Stoff. Wer sich der großen Mühe unterzieht, die lange Reihe dieser Arbeiten zu studieren, wird eine gewisse Enttäuschung empfinden darüber, daß so viele unter ihnen nicht auf der bewundernswerten Höhe der Arbeiten der Entdecker des Pankreasdiabetes und des Insulins stehen. Manche Theorie wäre von kürzerer Lebensdauer gewesen, wenn zu den Insulinarbeiten ein so sachkundiger und strenger Kritiker wie PFLÜGER kritische Stellung genommen hätte, der durch diese scharfe Kritik nicht wenig dazu beigetragen hat, daß im Gebiet der experimentellen Erforschung des Pankreasdiabetes manche Theorie bald durch endgültige Feststellungen ersetzt worden ist.

Die physiologischen Arbeiten haben die letzte Klarheit über das Wesen des experimentellen Pankreasdiabetes und der Insulinwirkung noch nicht erbracht. Immerhin lassen ihre Ergebnisse erkennen, daß unter den beiden wichtigsten Diabetes- und Insulintheorien — bei Insulinmangel Hemmung des Zuckerverbrauches einerseits, überstürzte Zuckerbildung andererseits — nicht die eine *oder* die andere siegen wird, sondern daß man zu einer synthetischen Vereinigung dieser Theorien kommen wird.

## II. Anatomie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, vergleichende Anatomie der Inselzellen<sup>1</sup>.

Die 1869 von LANGERHANS<sup>2</sup> erstmals beschriebenen Zellgruppen in der Bauchspeicheldrüse werden von zylindrisch-kubischen Zellen gebildet, die heller sind als die Zellen des nach außen sezernierenden Parenchyms. Sie sind frei von den für die eigentlichen Parenchymzellen typischen, von CL. BERNARD entdeckten Zymogenkörnchen. Die Inselzellen nehmen die meisten Farbstoffe schlecht auf. Sie enthalten zwar keine Zymogenkörnchen, aber feine Granula, die in einem Teil der Zellen mit sauren, in den anderen mit alkalischen Farbstoffen sichtbar gemacht werden können. Außerdem sind Fettröpfchen in ihnen enthalten.

<sup>1</sup> BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl., II, 370 (1916). — SHARPEY-SCHAFFER, E.: Endocrine Organs, 2. Aufl., II, 335 (1926). — HERXHEIMER, G.: Handb. inn. Sekr. I, 25 (1928). — KRAUS, E. J., u. A. WEICHELBAUM: Handb. spez. path. Anat. Hist. 5, 622 (1929).

<sup>2</sup> LANGERHANS, P.: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Diss. Berlin 1869.

Die Inselzellen bilden etwa kugelige Zellhaufen, deren Durchmesser beim Menschen meist 40—400  $\mu$  beträgt. Die Gesamtmasse der Inselzellen des Pankreas soll nach den verschiedenen Schätzungen  $\frac{1}{30}$ — $\frac{1}{100}$  des Pankreas ausmachen. Die Schätzungen über die Zahl der Inseln gehen noch sehr auseinander; sie dürfte beim Menschen 10—20 Inseln pro mg Gewebe betragen. Im Schwanzteil des Pankreas befinden sich mehr Inseln als im Kopfteil.

Die Inseln haben keine unmittelbaren Beziehungen zu den Ausführungsgängen der Bauchspeicheldrüse. Sie sind von keiner geschlossenen Kapsel umgeben. Sie sind sehr reichlich mit Blutkapillaren, die Gefäßknäuel bilden, versorgt. Dagegen scheinen Lymphgefäße in ihnen zu fehlen. Das gesamte Blut der Bauchspeicheldrüse fließt in die Pfortader. Zahlreiche Nervenfasern, die mindestens zum Teil dem Vagus entstammen, treten in die Inseln ein und enden zwischen den Zellen mit knopfförmigen Verdickungen.

Die Inselzellen entstehen, wie zuerst LAGUESSE 1893 erkannte, aus den gleichen Zellen, welche auch die das äußere Sekret liefernden, zymogenkörnerhaltigen Pankreaszellen bilden, nämlich aus den epithelialen Ganganlagen, die sich ihrerseits aus den Ausstülpungen des entodermalen Vorderdarms bilden. Ob außer den Gangepithelien auch die Tubuluszellen Inselzellen bilden können, ist noch umstritten. Die Inselzellen lösen sich von den Mutterzellen ab, durch Zellteilungen entstehen Inselbalken, die sich dann zu den Inseln zusammenlegen.

Diese Bildung von Inseln aus den Gangepithelien ist am Ende der Embryonalzeit noch nicht abgeschlossen; bis etwa zum 5. Jahr nimmt die Zahl der Inseln beim Menschen noch zu.

Nicht endgültig geklärt ist die Frage, ob auch beim Erwachsenen Inselneubildungen vorkommen. Die meisten Histologen bejahen diese Möglichkeit, wenigstens für den Fall, daß ein Teil der Inselzellen funktionsunfähig geworden ist.

Sehr viele histologische Arbeiten haben der Aufklärung der Frage gegolten, ob, wie LAGUESSE<sup>1</sup> zuerst behauptet hat, im postembryonalen Leben eine Umwandlung fertig ausgebildeter Parenchymzellen in Inselzellen und umgekehrt vorkomme. Von den meisten neueren Untersuchern wird die LAGUESSESche „Balancement“-Theorie abgelehnt<sup>2</sup>.

Die *vergleichend anatomische Forschung* hat als wichtigste Feststellung zeigen können, daß bei den Knochenfischen die örtlichen Be-

<sup>1</sup> Siehe bei LAGUESSE, E. G.: J. Physiol. et Path. gén. 13, 6 (1911). — S. auch VAN HERWERDEN, M. A.: Anat. Anz. 42, 430 (1912).

<sup>2</sup> Hierzu siehe NEUBERT, K.: Arch. Entw.mechan. 111 (Festschrift Driesch 1), 29 (1927). — KOHN, A.: In Handb. norm. path. Physiol. XVI, 1. Hälfte, Correl. II/1, S. 53 (1930). — LIEGNER, B.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 30, 494 (1932).

ziehungen zwischen Inselzellen und nach außen sezernierenden Pankreaszellen viel weniger innig sind als bei den höheren Wirbeltieren<sup>1</sup>. Denn es wurde nachgewiesen, daß die 1846 von STANNIUS<sup>2</sup> beschriebenen Körperchen, welche bei den Knochenfischen in der Nähe der Leber, Milz und Gallenblase liegen, im wesentlichen aus Inselzellen bestehen, während das nach außen sezernierende Gewebe, das in dünnen, den Darm entlang laufenden Strängen angeordnet ist, fast frei von Inselzellen ist. Doch ist zu betonen, daß die STANNIUSschen Körperchen oft umgeben sind von einer dünnen Schicht von Pankreasgewebe, welches Zymogenkörner enthält; die Trennung der beiden Gewebsarten bei den Knochenfischen ist also keine vollkommene, sondern nur eine relative.

Nach *Teilentfernungen* der Bauchspeicheldrüse finden sich im zurückgelassenen Rest oft deutliche Zeichen einer kompensatorischen Hypertrophie. Die Inseln werden nicht nur größer, sondern es bilden sich anscheinend aus den Pankreasgangepithelien auch neue Inseln. Gelegentlich treten aber im zurückgelassenen Teil auch sklerotische Veränderungen ein, vermutlich als Folge von Störungen der Blutversorgung oder von entzündlichen Prozessen.

Daß nach der *Unterbindung der Pankreasgänge* das Gewebe, welches das äußere Sekret liefert, im Laufe von einigen Monaten vollkommen zugrunde geht, während die Inselzellen erhalten bleiben und keine Atrophie durchmachen, ist besonders durch die histologischen Untersuchungen von SCHULZE, SSOBOLEW und von LAGUESSE und seinen Mitarbeitern erwiesen<sup>3</sup>. Nach einigen Untersuchern kann die Unterbindung, die PAWLOW<sup>4</sup> als erster ausgeführt zu haben scheint, sogar zu einer Neubildung von Inseln, zu einer Vergrößerung der vorhandenen Inseln und zu einer Granulavermehrung in den Inselzellen führen. Hypertrophie und Granulazunahme sind nach HERXHEIMER und MOLDENHAUER besonders deutlich an der Bauchspeicheldrüse des Huhnes zu beobachten.

Ebenso wie die Gangunterbindung wirkt die Injektion von Paraffin, Öl oder Seife in das Gangsystem auf die Pankreasstruktur ein<sup>5</sup>.

In der Bauchspeicheldrüse, die unter Erhaltung der Blutgefäße ver-

<sup>1</sup> Siehe bei HERXHEIMER a. a. O. — MACLEOD a. a. O. — McCORMICK, N. A.: Trans. roy. canad. Inst. 15, 57 (1924).

<sup>2</sup> STANNIUS, F. H., in STANNIUS und SIEBOLD: Lehrb. vergl. Anat., 2. T. (1846).

<sup>3</sup> SCHULZE, W.: Arch. mikrosk. Anat. 56, 491 (1900) (Lit.). — SSOBOLEW, S. W.: Zbl. Pathol. 11, 102 (1900). — Virchows Arch. 168, 91 (1902). — LAGUESSE, E., u. A. GONTIER DE LA ROCHE: C. r. Soc. Biol. Paris 54, 854 (1902). — Siehe auch BIEDL, A.: Inn. Sekr. 3. Aufl. Teil II. S. 375. 1916. — MACLEOD, J. J. R.: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin 1927. — HERXHEIMER, G.: Handb. inn. Sekr. 1, 66 (1928).

<sup>4</sup> PAWLOW, S.: Pflügers Arch. 16, 123 (1878).

<sup>5</sup> GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris 44, 841 (1892). — THIROLOIX, F.: Ebenda 966 u. a.

lagert wurde, z. B. unter die Bauchhaut, sind nach einiger Zeit Wucherungen des interlobulären Bindegewebes und degenerative Veränderungen besonders des nach außen sezernierenden Parenchyms festzustellen<sup>1</sup>. An den Inseln wurden zwar auch häufig Degenerationen beobachtet, im allgemeinen scheinen sie aber widerstandsfähiger zu sein und länger funktionsfähig zu bleiben als die Zymogenkörnchen enthaltenden Parenchymzellen.

Über den Einfluß von Hunger und Nahrungszufuhr sowie von Giften auf die Histologie der Inseln siehe S. 416 u. 423.

Über die Hormonabgabe der Inselzellen siehe S. 412.

### III. Erkrankungen des Menschen mit Veränderungen an den Inseln.

Daß beim Diabetiker Veränderungen der Bauchspeicheldrüse<sup>2</sup> zu finden sind, wurde zuerst 1845 von BOUCHARDAT klar erkannt, nachdem schon zuvor gelegentlich auf solche hingewiesen worden war. 1893 betonte dann LAGUESSE, daß die Schädigung der Inselzellen des Pankreas für die Entstehung eines Diabetes ausschlaggebend sei, und seit Anfang dieses Jahrhunderts setzte sich diese Ansicht gegen starke Widerstände mehr und mehr durch, — heute wird sie wohl allgemein als richtig anerkannt.

Die diabetischen Inselzellschädigungen sind in der Mehrzahl der Fälle die Folge arteriosklerotischer Veränderungen an den Gefäßen des Pankreas. Die Inseln sind oft an Zahl und Größe vermindert. Sie zeigen verschiedene Formen der Degeneration; es wird eine hydropische, eine hyaline, eine sklerotische Degeneration unterschieden.

Neben atrophisch gewordenen und degenerierten Inselzellen finden sich nicht selten Anzeichen von Regeneration nichterkrankter Inseln, wohl als Ausdruck eines Kompensationsbestrebens.

Über das Wesen des Diabetes erlangte man erst dann Klarheit, als die chemische Betrachtungsweise in die Medizin eingezogen war.

Ende des 18. Jahrhunderts erkannte DOBSON, daß im Harn des Diabetikers, dessen süßen Geschmack WILLIS schon im 17. Jahrhundert bemerkt hatte, Zucker enthalten ist.

Der Nachweis, daß dieser Zucker Traubenzucker ist, gelang 1815 CHEVREUL; daß die Zuckerausscheidung eine Folge des vermehrten Auftretens im Blute ist, ergab sich durch den Befund des hohen Zuckergehaltes des Diabetikerblutes 1835 durch AMBROSIANI.

Hiermit war der Diabetes endgültig als Störung des Kohlehydrat-

<sup>1</sup> Näheres bei MACLEOD, J. J. R.: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin, S. 23, 1927.

<sup>2</sup> HERXHEIMER, G.: Handb. inn. Sekr. 1, 42 (1928). — KRAUS, E. J., u. A. WEICHELBAUM: Handb. spez. path. Anat. Hist. 5, II, 657 (1929).

stoffwechsels charakterisiert. Es findet sich ausnahmslos eine Erhöhung des Blutzuckers vom Normalwert 0,1% auf 0,25% in schweren Fällen und auch oft über 0,5% im Endstadium der diabetischen Erkrankung, im Coma diabeticum. Als Folge der hohen Blutzuckerwerte scheiden die Nieren Zucker aus: in schweren Fällen kann die Tagesabgabe über 100 g betragen. Zur Ausscheidung des Zuckers benötigen die Nieren Wasser, die Stärke der diabetischen Polyurie geht der Zuckermenge annähernd parallel.

Auf die zahlreichen klinischen Beobachtungen, die zur Bildung von Theorien über das Wesen der Stoffwechselstörungen des Diabetikers herangezogen wurden, soll hier nicht näher eingegangen werden. Es sei auf die neueren zusammenfassenden Darstellungen verwiesen. Unter den Beobachtungen sind folgende von besonderer Wichtigkeit:

Zugeführter Zucker wird mehr oder weniger vollkommen vom Diabetiker ausgeschieden. Die Tendenz zum Glykogenaufbau und zur Glykogenstapelung ist bei ihm offenbar schwächer als die Tendenz zur Glykogenolyse, denn die Leber und die Muskeln der an Diabetes Verstorbenen wurden häufig glykogenarm gefunden.

Aus der Tatsache, daß der respiratorische Quotient des Diabetikers meist weit unter 1 — gelegentlich sogar unter 0,65 — liegt und daß er nach Traubenzuckerzufuhr wenig oder gar nicht ansteigt, hat man auf eine mangelhafte Fähigkeit des Körpers, den Zucker zu verbrennen, geschlossen. Doch ist der Grundumsatz nicht vermindert. Also müssen, wenn jene Annahme zu Recht besteht, die Nicht-Kohlehydrate vermehrt zur Verbrennung herangezogen werden. Man sucht die Quelle für den Zucker, der auch bei Ausschluß von Kohlehydraten aus der Nahrung vom Diabetiker ausgeschieden wird, in erster Linie im Eiweiß. Die Stärke der Eiweißzersetzung ist meist unverändert; nur bei schweren Fällen wurden häufiger Steigerungen festgestellt. Ob auch aus Fett Zucker entsteht, wird auch heute noch verschieden beantwortet.

Beim Diabetiker kommt es wie bei anderen Formen der Leberglykogenverarmung zu einer Entleerung der Körperfettdepots, zu einer Zunahme des Blut- und des Leberfettes.

Auf die Überschwemmung des Diabetikerkörpers mit Säuren wurde zuerst von HALLERVORDEN 1880 (unter NAUNYN) geschlossen, weil die Diabetiker im Harn mehr Ammoniumsalze ausscheiden als Gesunde. STADELMANN wies dann 1883 nach, daß die vermehrt abgegebene Säure nicht unter den normalen Säuren des Harnes zu suchen ist. Ein Jahr danach glückte MINKOWSKI sowie auch KÜLZ der Nachweis der  $\beta$ -Oxybuttersäure, die neben der Acetessigsäure die diabetische Acidose verursacht. Die Mengen der Acetessigsäure und der  $\beta$ -Oxybuttersäure im Tagesharn überschreiten nur bei schweren Fällen 6 bzw. 60 g. Nicht nur durch Mehrabgabe von  $\text{NH}_3$  ist der Körper bestrebt, einen Teil dieser

Säuren zu neutralisieren, sondern es werden auch die fixen Alkalien, z. B. Ca und Mg, vermehrt ausgeschieden. Als verhältnismäßig starke Säuren verdrängen die Acetessigsäure und  $\beta$ -Oxybuttersäure die schwächeren Säuren aus ihren Bindungen an die Basen. Der am leichtesten meßbare Ausdruck dieser Verdrängung ist die Verminderung der in Form der Bikarbonate im Blute und in den Gewebsflüssigkeiten gebundenen Kohlensäure. Während normalerweise aus 100 ccm Blut etwa 60 ccm Bikarbonatkohlensäure zu erhalten sind, sinkt der Wert bei schwerem Diabetes auf 30—20 ccm und tiefer. Die Abnahme der Bikarbonatkohlensäure und die frei gemachte Kohlensäure bewirken eine Verschiebung der Blutreaktion in das schwächer alkalische Gebiet. Hierdurch wird die Atmung angeregt, und diese Hyperventilation führt eine vermehrte Kohlensäureentfernung aus dem Blute herbei, bis das Verhältnis der Bikarbonatkohlensäure zur freien Kohlensäure des Blutes ungefähr dem der Norm wieder gleich ist. D. h. also: Auch der Gehalt an freier Kohlensäure sinkt mit fortschreitender Säurevergiftung ab, und zwar annähernd entsprechend dem Absinken der Bikarbonatkohlensäure.

Diesem ersten Stadium der kompensierten Übersäuerung (Acidose) folgt bei extremster Säurebildung das Stadium des diabetischen Koma: Es tritt eine Bewußtseinstrübung und Bewußtlosigkeit mit starker zentraler Erregung der Atemtätigkeit (KUSSMAUL 1874) auf, der Blutdruck sinkt ab, und unter zunehmender Kreislaufverschlechterung oder an Atemlähmung kann der Tod eintreten. Wie weit die Säuren des Diabetikers nur als Säuren, wie weit auch das Anion ihrer Neutralsalze oder das sich meist bildende Aceton für die Erscheinungen des Coma diabeticum verantwortlich zu machen sind, ist noch umstritten. Vermutlich ist die Säurenatur der diabetischen Stoffwechselprodukte in erster Linie schuld am Ausbruch des Coma diabeticum.

Als Folge der Stoffwechselstörungen stellt sich beim Diabetiker eine verminderte Widerstandskraft gegen bakterielle Infektionen ein: Die Diabetiker leiden an Furunkulose, sie erkranken häufig an Tuberkulose. Das Gefäßsystem wird geschädigt: Arteriosklerotische Veränderungen können zu Gangrän der Extremitäten führen; am Herzen finden sich Myokardschädigungen.

In offenbar sehr seltenen Fällen<sup>1</sup> kommen Erkrankungen auf der Grundlage einer *Hyperfunktion des Inselapparates* zustande. Sie äußern sich in komatösen Anfällen mit starken Blutzuckersenkungen, die auf

<sup>1</sup> Z. B. ALLAN, F. N.: Arch. int. Med. **44**, 65 (1929). — Ders. u. Mitarb. J. amer. med. Assoc. **94** 1116 (1930). — MACLEOD, J. J. R.: Lancet **2**, 517 (1930). — TUTTLE, G. H.: New England J. Med. **204**, 1039 (1931). — FRANK, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 175 (1931) u. a. — S. a. ROSENBERG, M.: Klin. Wschr. **1932**, 2097.



Zuckerzufuhr schwinden. In einem von HOWLAND<sup>1</sup> veröffentlichten Falle traten die komatösen Anfälle und die Blutzuckersenkung nach der Entfernung eines Pankreaskrebses nicht mehr auf.

#### IV. Allgemeine Folgen der Pankreasentfernung.

##### a) Kaltblütige Wirbeltiere.

Bei Fröschen und Schildkröten<sup>2</sup> wird nach der Entfernung der Bauchspeicheldrüse in der Mehrzahl der Fälle eine mit einer Polyurie verbundene, tagelang oder dauernd anhaltende Glykosurie beobachtet. Der Harnzucker kann auf über 0,4% ansteigen. Gleichzeitig ist der Blutzucker in den positiv verlaufenden Versuchen erhöht. LOEWIT fand bei pankreaslosen Fröschen den Blutzuckerdurchschnittswert gegenüber dem Normalwert auf mehr als das Doppelte erhöht, NISHI sah bei Schildkröten nach der Entfernung Erhöhungen bis 0,7%. Frösche erliegen dem Eingriff zum großen Teil schon in der ersten Woche, die Überlebensdauer hängt von der Jahreszeit ab (im Winter ist sie länger) und beträgt selten über 3 Wochen. Der Tod tritt nach motorischer Lähmung ohne Auftreten von Krämpfen ein. In der Regel ist der Glykogengehalt der Leber und der Muskeln vermindert. Acetonkörper wurden vermißt.

Bei der Kröte<sup>3</sup> tritt meist nach der Entfernung des Pankreas Zucker im Urin auf. Die Zahl der Tiere, welche Glykosurie bekommen, schwankt mit der Temperatur. Bei 20°C ist sie bei 50—80% der operierten Kröten vorhanden. Der Zuckergehalt des Harnes kann bis auf 5% ansteigen. Hyperglykämie ist bei 90% der pankreaslosen Tiere festzustellen. Die Werte liegen um 0,2% gegenüber einem Durchschnittswert von 0,068% bei normalen Tieren. Intensität der diabetischen Erscheinungen und Mortalität sind ebenfalls stark abhängig von der Temperatur. Bei 30°C Außentemperatur sterben fast alle operierten Kröten innerhalb eines Tages. Bei niedrigeren Temperaturen überleben sie länger; z. B. können sie bei 10—12°C wochenlang am Leben bleiben. Unter diesen Bedingungen entwickeln sich die diabetischen Erscheinungen allmählich, Hyperglykämie und Glykosurie sind geringer als bei höheren Temperaturen. Vor dem Tode stellen sich Schwäche-

<sup>1</sup> HOWLAND, G., u. Mitarb.: J. amer. med. Assoc. **93**, 674 (1929). — S. a. CARR, A. D., u. Mitarb. Ebenda **96** 1363 (1931).

<sup>2</sup> ALDEHOFF, G.: Z. Biol. **28**, 293 (1891). — MARCUSE, W.: Z. klin. Med. **26**, 225 (1894). — Arch. f. Physiol. **1894**, 539. — PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **118**, 265, 267, 286 (1907); **119**, 227 (1907). — LOEWIT, M.: Arch. f. exper. Path. **62**, 47 (1910). — NISHI, M.: Ebenda **170**. — LESCHKE, E.: Arch. f. Physiol. **1910**, 401. — DIAMARE, V.: Arch. ital. de Biol. **55**, 97 (1911). — LESSER, E. J.: Biochem. Z. **103**, 1 (1920). — AHLGREN, G.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 1345 (1924) u. a.

<sup>3</sup> HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. (Paris) **104** 407 (1930). — Pflügers Arch. **227**, 239 (1931).

zustände ein, oder es kommt zu Starre des Körpers, oder es treten tetanische Krämpfe auf mit Opisthtonus. Bei einem Teil der Tiere bildet sich ein allgemeines Oedem.

Über die Versuche an Kaltblütern, die zur Aufklärung des Wesens der diabetischen Stoffwechselstörung unternommen wurden, wird weiter unten im Zusammenhang mit den entsprechenden Warmblüterversuchen berichtet.

Von besonderer Bedeutung für die Entscheidung der Frage, auf den Ausfall welchen Gewebsteiles der Bauchspeicheldrüse das Auftreten des Pankreasdiabetes zu beziehen ist, sind die Ergebnisse der Exstirpationen der STANNIUSschen Körperchen, die, wie erwähnt, vorwiegend aus Inselzellengewebe bestehen, bei Knochenfischen<sup>1</sup>. Die Entfernung hatte für die Dauer des Überlebens eine Erhöhung des Blutzuckers zur Folge (bei *Myoxocephalus* z. B. von im Durchschnitt 0,03% auf über 0,7%). In der Leber nahm der Glykogengehalt stark ab (von im Durchschnitt 1,46 auf 0,42%), während der Fettgehalt anstieg (im Durchschnitt von 18,6 auf 35,3%). Zweifellos hat also die Entfernung der genannten Gebilde das Auftreten eines typischen Diabetes zur Folge.

#### b) Vögel<sup>2</sup>.

Vögel sind zur Untersuchung des Wesens des Pankreasdiabetes wenig geeignet, denn die Entfernung der Bauchspeicheldrüse führt bei ihnen viel unsicherer zu einem Diabetes mellitus als bei Säugetieren. Die Ursache für dieses Verhalten ist noch aufzuklären. Immerhin konnte in einem Teil der Versuche eine Hyperglykämie, seltener eine Glykosurie festgestellt werden. Die Leber der operierten Tiere ist oft glykogenarm und fettreich. Die Tiere zeigen auf Zuckerzufuhr eine abnorm starke Hyperglykämie. Pankreaslose Vögel magern stark ab, sie verlieren besonders ihr Fett. Sie sterben im Koma. Acetonkörper wurden im Harn vermißt. Aus Traubenzucker bildet ihre Leber kein Glykogen mehr, wohl aber aus Lävulose.

Über den Einfluß der Leberentfernung auf den Pankreasdiabetes des Vogels siehe S. 317.

#### c) Säugetiere.

MINKOWSKI hat nicht nur das Verdienst, den experimentellen Pankreasdiabetes entdeckt zu haben, ihm kommt auch das nicht geringere

<sup>1</sup> McCORMICK, N. A., u. J. J. R. MACLEOD: Proc. roy. Soc. London **98**, 1 (1925). — SIMPSON, W. W.: Amer. J. Physiol. **77**, 409 (1926). — S. a. ORIAS, O.: Biol. Bull. **63**, 477 (1932) (Lit.).

<sup>2</sup> MINKOWSKI, O.: Berl. klin. Wschr. **1892**, 90. — WEINTRAUD, W.: Arch. f. exper. Path. **34**, 303 (1894). — KAUSCH, W.: Ebenda **37**, 274 (1896) (Lit.); **39**, 219 (1897). — KOPpanyi, T., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **76**, 212 (1926). — SEITZ, I. J., u. A. C. IVY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 463 (1929). — LASER, H.: Biochem. Z. **241**, 36 (1931).

Verdienst zu, alle wichtigeren Erscheinungen desselben zusammen mit seinen Schülern verfolgt und die Existenz des Pankreasdiabetes vollkommen gesichert zu haben.

Das äußere Verhalten der pankreaslosen Tiere — meist wurden Hunde verwandt — ist nach ihm, seinen Mitarbeitern und vielen Nachuntersuchern etwa das folgende<sup>1</sup>:

Schon am Tage der Operation oder am Nachtage macht sich eine starke Polyphagie und Polydipsie bemerkbar. Der Blutzucker ist erhöht (s. S. 314), und unter Auftreten von Zucker im Harn steigen die Harnmengen an. Trotz reichlicher Nahrungsaufnahme magern die Tiere rasch ab, und die Muskeln werden atrophisch, so daß die Tiere im Laufe von 2 Wochen etwa ein Drittel ihres Gewichtes einbüßen können. Der Tod tritt meist in der zweiten oder dritten Woche, selten später, nach völliger Erschöpfung der Kräfte ein. Selten wurde auch ein tödlich endendes Coma diabeticum beobachtet. Oft nimmt in der letzten Zeit vor dem Tode die Zuckerausscheidung wieder ab.

Die Polyphagie ist mit verstärkten Hungerkontraktionen des Magens verbunden<sup>2</sup>. Die Magensaftsekretion ist vermehrt<sup>3</sup>.

Da die Wunden der pankreaslosen Tiere sehr leicht vereitern und die Wundinfektionen die Stoffwechselforgänge beeinflussen können, empfiehlt es sich nach dem Vorschlag von HÉDON und von MACLEOD und seinen Mitarbeitern<sup>4</sup> die operierten Tiere zunächst dauernd mit Insulin zu behandeln. Die Schwere des nach völliger Insulinentziehung dann auftretenden Diabetes mellitus hängt sehr vom Allgemeinzustand ab. Sind die Tiere sehr fett, so sterben sie bald im Coma diabeticum. Bei besonderer Pflege ist es dagegen gelungen, magere Tiere viel länger, bis über einen Monat, am Leben zu erhalten<sup>5</sup>.

Daß die *Teilentfernung* der Bauchspeicheldrüse von Hunden teils ohne Stoffwechselstörungen vertragen wird, teils zu starker Zuckerkrankheit führt, stellten schon bald nach der Entdeckung des Pankreasdiabetes MINKOWSKI und HÉDON<sup>6</sup> fest.

<sup>1</sup> v. MERING, J., u. O. MINKOWSKI: Arch. f. exper. Path. **26**, 371 (1890). — MINKOWSKI, O.: Ebenda **31**, 85 (1893). — HÉDON, E.: Arch. internat. Méd. expér. **3**, 44 (1891). — Arch. internat. Physiol. **10**, 350 (1910) u. a.

<sup>2</sup> STEINBERG, M. E.: Amer. J. Physiol. **56**, 371 (1921).

<sup>3</sup> LUCKHARDT, A. B.: Ebenda **33**, 313 (1914).

<sup>4</sup> ALLAN, F. N., u. Mitarb.: Brit. J. exper. Path. **5**, 75 (1924). — SOKHEY, S. S., u. F. N. ALLAN: Biochemic. J. **18**, 1170 (1924). — CHAIKOFF, J. L., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **74**, 36 (1925). — CAMPBELL, W. R., u. J. MARKOWITZ: J. clin. Invest. **4**, 37 (1927). — Siehe auch MACLEOD, J. J. R.: Lancet **2**, 383 (1930). — HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: Pflügers Arch. **227**, 664 (1931).

<sup>5</sup> MACLEOD, — SOSKIN, S.: J. Nutrit. **3**, 106 (1930).

<sup>6</sup> HÉDON, E.: Arch. méd. expér. **3**, 526 (1891).

Das Verhalten des Stoffwechsels nach Teilentfernung des Pankreas wurde dann im Hinblick auf die Tatsache, daß beim menschlichen Diabetes mellitus mindestens zunächst nur ein teilweiser Ausfall der Pankreasfunktion vorliegt, ausführlich durch SANDMEYER, ALLEN und LANGFELDT untersucht. Aus ihren Arbeiten<sup>1</sup> ergibt sich, daß die Teilentfernung zu verschiedenen Graden der Stoffwechselstörung führt. Bei der leichtesten Form ist der Blutzuckergehalt dauernd unverändert, und es kommt nie zum Übertritt von Zucker in den Harn. Aber bei Zuckerbelastung macht sich eine Verschlechterung der Kohlehydrattoleranz bemerkbar. In etwas schwereren Fällen ist der Blutzucker dauernd erhöht und es besteht dauernd oder nach reichlicher Nahrungszufuhr eine Glykosurie. In schweren Fällen werden dauernd große Mengen Zucker in den Harn ausgeschieden, und die Tiere magern stark ab, während in den leichten Fällen das Körpergewicht konstant bleiben kann.

Es läßt sich nicht genau angeben, wie groß der Pankreasrest sein muß, damit eben keine dauernde Glykosurie auftritt. Aber so viel läßt sich sagen, daß etwa  $\frac{6}{7}$  bis  $\frac{8}{9}$  des Pankreas entfernt sein müssen, damit es zum Diabetes mellitus kommt.

Die endgültige Stärke der Stoffwechselstörung ist in den ersten Wochen nach der Teilentfernung meist noch nicht erreicht; häufig tritt die Glykosurie z. B. erst nach Monaten ein, um dann monatelang anzuhalten.

Nach den Berichten über das histologische Bild des lange Zeit im Körper zurückgelassenen Pankreasrestes wäre zu erwarten, daß sich mit der Hypertrophie der Inseln und Bildung von neuen Inseln eine Besserung der Stoffwechselstörung allmählich einstellt. Aber die Beobachtung der Tiere zeigt, daß offenbar die Hypertrophie und Neubildung der Inseln nur eine geringe funktionelle Bedeutung hat. Denn es scheint, daß ein Diabetes mellitus, der sich nach Teilentfernung eingestellt hat, sich viel häufiger im Laufe der Zeit verschlimmert, statt daß er sich allmählich bessert. ALLEN nimmt an, daß die Verschlechterung besonders dann eintritt, wenn der Inselapparat durch reichliche Kohlehydratzufuhr zu stark beansprucht wird (siehe auch S. 416).

Da die nach Teilentfernungen auftretenden Stoffwechselstörungen im Wesen ganz die gleichen sind, wie sie nach der totalen Entfernung auftreten, d. h. da die Unterschiede nur quantitativer Art sind, werden die nach Teilentfernungen gewonnenen Feststellungen zusammen mit den nach Totalentfernungen gemachten Beobachtungen abgehandelt.

<sup>1</sup> SANDMEYER, W.: Z. Biol. 31, 12 (1895). — ALLEN, FR. M.: J. of exper. Med. 31, 363, 381, 555, 575, 587 (1920). — Amer. J. Physiol. 54, 374, 425, 439, 451 (1920). — J. metabol. Res. 1, 5, 165, 615 (1922); 2, 219 (1922); 3, 797 (1923). — LANGFELDT, E.: Acta med. scand. (Stockh.) 53, 1 (1920). — SHPINER, L. B.: Amer. J. Physiol. 92, 672 (1930) u. a.

Eine sehr brauchbare Methode, einen experimentellen Diabetes von abgestufter Schwere zu erzeugen, stammt aus MACLEODS Laboratorium. Die pankreaslosen Tiere werden zunächst mit reichlich Insulin behandelt; später wird die Insulinmenge so weit vermindert, daß der gewünschte Grad der diabetischen Erkrankung sich einstellt<sup>1</sup>.

Bei langanhaltender Zuckerkrankheit nach Teilentfernungen des Pankreas wurde einige Male das Auftreten von *Katarakten*<sup>2</sup> beobachtet. Nicht selten tritt bei diesen Formen des experimentellen Diabetes eine *Albuminurie* auf<sup>3</sup>.

Wie bei normalen Tieren wird auch bei pankreasdiabetischen Tieren die Zuckerausscheidung durch Zufuhr von *Hydrazin*<sup>4</sup> und *Phenylhydrazin*<sup>5</sup> sowie von Synthalin (einem Guanidinpräparat)<sup>6</sup> herabgesetzt.

*Phlorrhizin* wirkt bei pankreasdiabetischen Tieren stärker glykosurisch und steigert den Eiweißabbau stärker als bei normalen Tieren<sup>7</sup>.

*Narkotika* erhöhen auch bei bestehenden experimentellen Diabetes den Blutzucker<sup>8</sup>.

*Alkalienspritzungen* (Soda) vermindern, *Säurezufuhr* (HCl) vermehrt auf eine noch nicht völlig geklärte Weise die Zuckerabgabe pankreasdiabetischer Hunde<sup>9</sup>.

Eine bestehende *Schwangerschaft* beeinflusst, entgegen den Angaben von CARLSON und Mitarbeitern, den experimentellen Diabetes nicht<sup>10</sup>.

Das *Alter* der Tiere hat keinen Einfluß auf den Verlauf des experimentellen Diabetes<sup>11</sup>. Ebenso sind *Infektionskrankheiten* ohne Einfluß<sup>12</sup>.

## V. Beweise für die Bedeutung der Bauchspeicheldrüse und der Inselzellen für den experimentellen Diabetes mellitus.

Die beharrlichsten Widerstände setzte E. PFLÜGER<sup>13</sup> der Annahme MINKOWSKIS entgegen, daß es eine „Funktion des Pankreas“ sei, „den Verbrauch des Zuckers im Organismus zu vermitteln“ und daß „der Ausfall dieser Funktion . . . die Ursache des Diabetes mellitus“ sei. PFLÜGER glaubte längere Zeit, daß nicht der Fortfall des Pankreas, sondern daß eine Schädigung des Duodenums, in dem er ein „antidiabetisches nervöses

<sup>1</sup> CAMPBELL, W. R., u. J. MARKOWITZ: J. clin. Invest. 4, 37 (1927).

<sup>2</sup> LANGFELDT, siehe auch RALLI, P. E., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 103, 458 (1933). <sup>3</sup> LANGFELDT.

<sup>4</sup> UNDERHILL, F. P., u. M. S. FINE: J. of biol. Chem. 10, 271 (1911).

<sup>5</sup> LANDSBERG, M.: Dtsch. Arch. klin. Med. 115, 465 (1914).

<sup>6</sup> FRANK, E.: Arch. f. exper. Path. 128, Verh.-Bericht 33 (1928). — Derselbe u. A. WAGNER: Erg. ges. Med. 13, 451 (1929).

<sup>7</sup> ALLEN, FR. M.: J. metabol. Res. 3, 623 (1923).

<sup>8</sup> BERTRAM, F.: Z. exper. Med. 37, 99 (1923).

<sup>9</sup> MURLIN, J. R., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 15, 365 (1913); 27, 481, 499, 517 (1916).

<sup>10</sup> CARLSON, A. J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 28, 391 (1911); 36, 217 (1915). — J. of biol. Chem. 18, 19 (1914). — ALLEN, FR. M.: Amer. J. Physiol. 54, 451 (1920). — MARKOWITZ, J., u. S. SOSKIN: Ebenda 79, 553 (1927).

<sup>11</sup> ALLEN, FR. M.: Amer. J. Physiol. 54, 439 (1920).

<sup>12</sup> ALLEN: Ebenda 374. — Siehe auch WISHART, M. B., u. J. W. PRITCHETT: Ebenda 382.

<sup>13</sup> PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. 118, 267 (1907); 119, 227 (1907).

Zentralorgan“ vermutete, den Diabetes mellitus verursache. PFLÜGERS Anschauung wurde von EHRMANN, von MINKOWSKI und von anderen als irrig erkannt<sup>1</sup>; die Entfernung des Duodenums bei intaktem Pankreas oder bei gleichzeitiger Verlagerung des Pankreas unter die Haut machte keinen Diabetes.

Schon wenige Jahre nach der Entdeckung des experimentellen Diabetes gelang der Nachweis, daß die gestielte Verlagerung der Bauchspeicheldrüse<sup>2</sup> unter die Haut keinen Diabetes mellitus erzeugt, auch dann nicht, wenn durch zuvor vorgenommene Gangunterbindung das nach außen sezernierende Parenchym atrophisch geworden ist. Die spätere Entfernung des Transplantates führt zu raschem Ausbruch des Diabetes.

Weiter konnte gezeigt werden, daß die Stieldurchtrennung des eingeweichten Transplantates nicht zum Auftreten von diabetischen Erscheinungen führt<sup>3</sup>.

Ein in ein pankreasdiabetisches Tier verpflanztes Pankreas nimmt die volle Funktion rasch auf; der Blutzucker sinkt innerhalb weniger Stunden auf normale Werte ab.  $\frac{1}{15}$  einer Bauchspeicheldrüse genügt schon, um den Blutzucker zu senken.

Auch nach der Transplantation eines aller Zusammenhänge mit dem Körper beraubten Pankreasstückes in die Milz ist das Transplantat imstande, den Verlauf des Diabetes, der nach der später vorgenommenen Herausnahme des Eigenpankreas ausbricht, milde zu gestalten<sup>4</sup>.

Neben den Transplantationsversuchen haben auch Versuche an parabiotisch vereinten Tieren<sup>5</sup> Anhalte dafür erbracht, daß wirklich der Mangel des Pankreas den Diabetes mellitus zur Folge hat. Wenn bei einem von 2 parabiotisch verbundenen Hunden die Bauchspeicheldrüse entfernt wird, dann verläuft der Diabetes mellitus bei diesem Tier so als ob das Pankreas nur zum Teil entfernt worden wäre: die Glykosurie tritt verspätet ein, sie ist von geringerer Stärke, und die rasche Abmagerung bleibt aus.

<sup>1</sup> EHRMANN, R.: Pflügers Arch. **119**, 295 (1907). — MINKOWSKI, O.: Dtsch. med. Wschr. **1908**, 35. — Arch. f. exper. Path. **58**, 271 (1908). — ROSENBERG, S.: Pflügers Arch. **121**, 358 (1908). — Biochem. Z. **18**, 95 (1909).

<sup>2</sup> MINKOWSKI, O.: Berl. klin. Wschr. **1892**, 90. — Arch. f. exper. Path. **31**, 85 (1893). — HÉDON, E.: Arch. de Physiol. **4**, 245 (1892). — C. r. Soc. Biol. Paris **44**, 678 (1892). — J. Physiol et Path. gén. **14**, 907 (1912). — LANCEREAUX, E., u. F. THIROLOIX: Arch. internat. Physiol. (1892). — GLEY, E., u. F. THIROLOIX: C. r. Soc. Biol. Paris **44**, 686 (1892). — THIROLOIX, F.: Ebenda 966. — HÉDON, L.: Arch. internat. Physiol. **21**, 45 (1923). — GAYET, R., u. M. GUILLAUMIE: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 676 (1928). — KÉPINOW, L., u. S. PETIT-DUTAILLIS: Ebenda 1193.

<sup>3</sup> HÉDON, E.: Diabète pancréatique. Traveille de Physiol. d. l'Univers. Montpellier **1898**, 49 (zit. nach Staub).

<sup>4</sup> MARTINA, Dtsch. med. Wschr. **1908**, 45. — PRATH, J. N., u. F. T. MURPHY: J. of exper. Med. **17**, 252 (1913).

<sup>5</sup> FORSCHBACH, J.: Arch. f. exper. Path. **60**, 131 (1909).

Die Tatsache, daß die Unterbindung der Pankreasgänge, die, wie oben berichtet wurde, schon lange vor der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes wiederholt ausgeführt wurde, keine schwere Stoffwechselerkrankung, insbesondere keine Glykosurie erzeugt, erlaubte den Schluß zu ziehen, daß der Fortfall des Inselgewebes für das Auftreten des experimentellen Pankreasdiabetes verantwortlich zu machen ist<sup>1</sup>. Daß die Unterbindung der Pankreasgänge oder die Verödung des azinösen Gewebes durch die oben erwähnten Öl- usw.-Injektionen in die Gänge auch nicht im Verlaufe von Jahren zum Diabetes führt, wurde mehrfach festgestellt.

Alle bisher erwähnten Versuche konnten die Frage nicht entscheiden, ob der Pankreasdiabetes durch den Ausfall einer entgiftenden Funktion oder der Abgabe eines inneren Sekretes entsteht. Zur Entscheidung dieser Frage hat man seit der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes immer wieder versucht, durch Transfusion von peripherem Blut oder von Pankreasvenenblut nichtdiabetischer Tiere in diabetische Tiere den Nachweis zu erbringen, daß das Blut einen antidiabetisch wirksamen Stoff enthält. Die meisten dieser Versuche<sup>2</sup> gaben negative oder wenig eindeutige Ergebnisse. Bei der Durchspülung der Bauchspeicheldrüsengefäße mit bluthaltiger Salzlösung ließ sich keine Flüssigkeit gewinnen, die, in die Blutbahn pankreasdiabetischer Hunde eingespritzt, den Diabetes abschwächte<sup>3</sup>. Zwar verschwand offenbar infolge von Nierenschädigung die Glykosurie, aber die Hyperglykämie blieb bestehen.

Erst nach der Entdeckung des Insulins ist der Nachweis der Hormonabgabe aus dem Pankreas gelungen. LA BARRE<sup>4</sup> schaltete den Blutabfluß aus dem Pankreas eines normalen Hundes in die Blutbahn eines pankreasdiabetischen Hundes ein und stellte fest, daß danach eine stärkere Blutzuckersenkung einsetzte als nach Transfusion von arteriellem Blut aus der Karotis, wie sie HÉDON<sup>5</sup> durchgeführt hatte.

<sup>1</sup> v. MERING, J., u. O. MINKOWSKI: Arch. f. exper. Path. 26, 371 (1890); — THIROLOIX, F.: C. r. Soc. Biol. Paris 44, 966 (1892). — Ebenda Mém. 303 (1892). — GLEY, E.: Ebenda 841. — SSOBOLEW, L. W.: Virchows Arch. 168, 91 (1902). — LAGUESSE, E.: Archives Anat. microsc. 9, 89 (1906). — J. Physiol. et Path. gén. 13, 673 (1911). — GRÜTZNER, P., u. W. SCHLÖR: Pflügers Arch. 161, 519 (1915).

<sup>2</sup> ALEXANDER, A., u. R. EHRMANN: Z. exper. Path. u. Ther. 5, 367 (1909). — VERZÁR, F., u. A. VON FEJÉR: Biochem. Z. 53, 140 (1913). — HÉDON, E.: Arch. internat. Physiol. 13, 3, 255 (1913). — C. r. Soc. Biol. Paris 74, 238 (1914). — CARLSON, A. J., u. H. GINSBURG: Amer. J. Physiol. 36, 281 (1915) (Lit.).

<sup>3</sup> MCCARTHY, E. R., u. H. C. OLMSTED: Amer. J. Physiol. 65, 252 (1923). — Siehe auch CLARK, A. H.: J. of exper. Med. 24, 621 (1915).

<sup>4</sup> LA BARRE, J.: Arch. internat. Physiol. 29, 227, 257, 338 (1927). — C. r. Soc. Biol. Paris 97, 1184 (1927).

<sup>5</sup> HÉDON, E.: C. r. Soc. Biol. Paris 66, 609 (1909), 67, 792 (1909).

Nähere Angaben über die Sekretion des Inselzellenhormones in das Blut bzw. in die Lymphe finden sich S. 412.

## VI. Störungen des Stoffwechsels beim experimentellen Pankreasdiabetes.

**1. Freier Zucker und Glykogen des Körpers.** Schon wenige Stunden nach der totalen Entfernung der Bauchspeicheldrüse, bald nach dem Abklingen der unspezifischen Operationshyperglykämie, beginnt der Zuckergehalt des Blutes anzusteigen<sup>1</sup>. Nach 24 Stunden kann der Normalwert schon um 100% überschritten sein. Auf der Höhe des Diabetes<sup>2</sup> finden sich meist Werte von 0,2—0,3—0,5%. Nach Kohlehydratzufuhr kann der Gehalt bis 0,8% und nach Nierenentfernung<sup>3</sup> sogar bis 1,3% steigen. Bei konstanter Ernährung hält sich der Blutzucker nur annähernd auf konstanter Höhe. Vor dem Tode erfolgt gelegentlich ein neuer Anstieg.

Auch der sogenannte gebundene Zucker des Blutes steigt bei pankreasdiabetischen Hunden an<sup>4</sup>. Die Verteilung des Blutzuckers zwischen Zellen und Plasma bleibt unverändert<sup>5</sup>.

Sobald die Hyperglykämie stärkere Grade erreicht hat, scheiden die Nieren Zucker in den Harn aus. Die Glykosurie setzt oft schon in der 3.—6. Stunde nach der Pankresexstirpation ein<sup>6</sup>. Die Harnzuckermengen steigen meist im Laufe der ersten beiden Tage an. Das Maximum ist erst am dritten Tage erreicht, der Zuckergehalt kann auf über 10% steigen. Die Gesamttagesmenge an ausgeschiedenem Zucker kann beim pankreasdiabetischen Hunde schon am ersten Tage über 60 g und später über 100 g betragen.

Die Angaben über die Zuckerschwelle der Nieren pankreasdiabetischer Tiere gehen auseinander. Es scheint nicht selten zu einer noch unerklärten Erhöhung der Schwelle zu kommen, so daß trotz erhöhten Blutzuckers kein Zucker in den Harn ausgeschieden wird<sup>7</sup>. Bei partiel-

<sup>1</sup> HÉDON, E., u. G. GIRAUD: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 1310 (1920).

<sup>2</sup> VON MERING, J., u. O. MINKOWSKI: Arch. f. exper. Path. **26**, 371 (1890). — MINKOWSKI, O.: Ebenda **31**, 85 (1893). — BANG, I.: Biochem. Z. **150**, 243 (1924).

<sup>3</sup> MINKOWSKI. — SCHABAD, nach MINKOWSKI.

<sup>4</sup> BIERRY, H., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 615 (1924). — NITZESCU, J. J., u. C. POPESCU-INOTESTI: Ebenda 536.

<sup>5</sup> SHOPE, R. E.: J. of biol. Chem. **78**, 111 (1928). — SPANNUTH, J. R., u. M. H. POWER: J. of biol. Chem. **93**, 343 (1931). — Siehe auch SOMOGYI, M.: Ebenda **75**, 33 (1927); **78**, 117 (1928).

<sup>6</sup> BIERRY, H.: C. r. Soc. Biol. Paris **82**, 305 (1919).

<sup>7</sup> DE MEYER, J.: Arch. internat. Physiol. **8**, 121 (1909). — HESSE, A., u. L. MOHR: Z. exper. Path. u. Ther. **6**, 300 (1909). — ALLEN, F. M., u. M. B. WISHART: J. of biol. Chem. **43**, 129 (1920). — FRICKE, G.: Z. exper. Med. **64**, 81 (1929).



lem Pankreasdiabetes des Hundes liegt die Schwelle meist unverändert zwischen 0,17 und 0,19% Blutzucker<sup>1</sup>.

Über den Gehalt der Organe pankreasdiabetischer Tiere an Traubenzucker liegen nur wenige Angaben vor; nach FORSCHBACH und SCHÄFFER soll die Skelettmuskulatur trotz hoher Blutzuckerwerte normale Mengen von Traubenzucker enthalten<sup>2</sup>.

Der *Glykogenbestand des ganzen Körpers* sinkt bei pankreasdiabetischen Hunden so stark ab, daß aus ihm wenige Tage nach der Operation bestenfalls nur wenige Gramm Zucker gebildet werden könnten<sup>3</sup>.

Der *Glykogengehalt der Leber* sinkt schon im Verlauf des ersten Tages ab. Etwa vom 3. Tage an sind meist nur noch geringe Mengen von Glykogen nachzuweisen. Dieser Rest pflegt dann erhalten zu bleiben<sup>4</sup>.

Sehr niedrig ist auch der Glykogengehalt der *Skelettmuskeln*<sup>5</sup>. HORSTERS fand z. B. in den Muskeln der pankreasdiabetischen Hunde im Durchschnitt nur 0,019% gegenüber einem Normalwert von im Durchschnitt 0,87%. Nach Muskelarbeit ist der Glykogenvorrat der Muskeln fast völlig erschöpft.

Dagegen bleibt der *Glykogenbestand des Herzens*<sup>6</sup> hoch, ja nach einigen Untersuchern wird das Herz im Verlauf des experimentellen Pankreasdiabetes glykogenreicher. So fand CRUICKSHANK statt des normalen Durchschnittswertes von 0,55 den Durchschnittswert von 0,75%. Nach FAHR<sup>7</sup> steigt auch der Glykogengehalt der Niere an.

<sup>1</sup> LANGFELDT, E.: Acta med. scand. (Stockh.) 53, 1 (1920).

<sup>2</sup> FORSCHBACH, J., u. H. SCHÄFFER: Arch. f. exper. Path. 82, 344 (1918). — Siehe auch HORSTERS, H.: Z. exper. Med. 66, 89 (1929). — BOLLMANN, J. L., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 93, 83 (1931). — CHAMBERS, W. H., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 97, 525 (1932).

<sup>3</sup> ALMAGIA, M., u. G. EMBDEN: Beitr. chem. Physiol. Pathol. 7, 296 (1906). — CHAIKOFF, I. L., u. J. J. WEBER: J. of biol. Chem. 76, 813 (1928) u. a.

<sup>4</sup> v. MERING u. MINKOWSKI. — MINKOWSKI. — HÉDON, E.: Arch. internat. Méd. expér. 3, 44 (1891). — BANG, J.: Beitr. chem. Physiol. Pathol. 10, 320 (1907). — CRUICKSHANK, E. W. H.: J. of Physiol. 45, 1 (1913—14). — HELLY, K.: Z. exper. Path. u. Ther. 15, 464 (1914). — FISHER, N. F., u. R. W. LACKEY: Amer. J. Physiol. 72, 43 (1925). — CHAIKOFF, I. L.: J. of biol. Chem. 74, 203 (1927). — CHAMBERS u. Mitarb. u. a.

<sup>5</sup> VON MERING u. MINKOWSKI. — MINKOWSKI. — HÉDON. — CHAIKOFF. — FISHER u. LACKEY. — FORSCHBACH u. SCHÄFFER. — HORSTERS. — MILROY, T. H.: Quart. J. exper. Physiol. 17, 161 (1927). — SATOH, H.: Tohoku J. exper. Med. 13, 303 (1929). — Siehe auch BOLLMAN u. Mitarb. — REID, CH.: J. of Physiol. 75, 14 P. (1932).

<sup>6</sup> CRUICKSHANK. — Ders. u. Mitarb.: J. of Physiol. 45, 381 (1913—14). — Amer. J. Physiol. 92, 144 (1930). — FISHER u. LACKEY. — CHAMBERS u. Mitarb. u. a.

<sup>7</sup> FAHR, TH.: Virchows Arch. 223, 193 (1917) siehe auch EHRLICH, P.: Z. klin. Med. 6, 33 (1883).

Sehr stark nimmt der Glykogengehalt der *Leukozyten* zu<sup>1</sup>. Der Glykogengehalt des Gehirns pankreasdiabetischer Tiere scheint nicht untersucht zu sein; vermutlich würde er wie bei Menschen, die an Diabetes mellitus litten, hoch liegen.

**2. Schicksal zugeführter Kohlehydrate.** Wie schon VON MERING und MINKOWSKI in ihrer ersten Arbeit festgestellt haben, wird bei schwerem experimentellem Pankreasdiabetes der zugeführte Traubenzucker in kurzer Zeit quantitativ oder fast quantitativ in den Harn ausgeschieden. Von vielen Nachuntersuchern<sup>2</sup> wurde diese Tatsache bestätigt; auch beim partiellen Diabetes des Tieres führt per os oder subcutan zugeführter Traubenzucker zu einer viel stärkeren Hyperglykämie als es bei normalen Tieren der Fall ist, und die Glykosurie wird vermehrt.

Eine ebenso schlechte Assimilation besteht beim totalen und partiellen Pankreasdiabetes des Tieres auch für lösliche Stärke, Maltose, Inulin, Rohrzucker und Milchzucker<sup>3</sup>. Über die Lävulose<sup>4</sup> gehen die Angaben auseinander. Nach MINKOWSKI u. a. kann sie nicht so gut für die Energieproduktion verwertet werden wie normalerweise, aber besser als Dextrose. Dagegen werden d-Glukonsäure, d-Zuckersäure, Glukosamin vom pankreasdiabetischen Hunde nicht schlechter assimiliert<sup>5</sup>. Auch Xylose wird von pankreasdiabetischen Hunden nicht schlechter verwertet als von gesunden<sup>6</sup>.

**3. Zuckerverbrauch des Körpers, seiner Organe und seines Blutes.** V. MERING und MINKOWSKI waren auf Grund ihrer Beobachtungen zu der Überzeugung gekommen, daß der Ausfall des Pankreas den Verbrauch des Zuckers im Organismus beeinträchtigt. MINKOWSKI erörterte in der 2. Arbeit die Hypothese, daß das Pankreas in irgendeiner Weise auf die Organe einwirke, welche in der Norm Zucker verbrauchen.

Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese Hemmung des

<sup>1</sup> MINKOWSKI.

<sup>2</sup> V. MERING u. MINKOWSKI. — MINKOWSKI. — GLEY, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **43**, 270 (1891). — HÉDON, E.: Arch. internat. Méd. expér. **3**, 44 (1891). — SANDMEYER, W.: Z. Biol. **31**, 12 (1895). — ALLARD, ED.: Arch. f. exper. Path. **59**, 111 (1908). — THIROLOIX, J., u. JACOB: C. r. Acad. Sci. Paris **154**, 377 (1912). — ACHARD, CH., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **82**, 1232 (1919). — ALLEN, FR. M.: J. of exper. Med. **31**, 363 (1920). — BANTING, F. G., u. S. GAIRNS: Amer. J. Physiol. **68**, 24 (1924). — CHAIKOFF, I. L., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **74**, 36 (1925).

<sup>3</sup> MINKOWSKI. — SANDMEYER. — ALLEN. — CAMPBELL, W. R., u. J. MARKOWITZ: J. clin. Invest. **4**, 37 (1927).

<sup>4</sup> MINKOWSKI. — WEINTRAUD, W., u. E. LAVES: Z. physiol. Chem. **19**, 629 (1894). — SANDMEYER. — VERZÁR, F.: Biochem. Z. **66**, 75 (1914). — ACHARD, CH., u. G. DESBOUIS: Arch. internat. Méd. expér. **26**, 105 (1914). — CAMPBELL u. MARKOWITZ. — Siehe auch BOLLMAN, J. L., u. F. C. MANN: Amer. J. Physiol. **96**, 683 (1931).

<sup>5</sup> BAUMGARTEN, O.: Z. exper. Path. u. Ther. **3**, 53 (1906).

<sup>6</sup> GRAFE, E.: Klin. Wschr. **1932**, 1742 (Lit.).

Zuckerverbrauches im experimentellen Pankreasdiabetes unmittelbar nachzuweisen. Die Ergebnisse dieser Versuche waren nicht einheitlich. Eines steht fest: Der *Zuckerverbrauch des diabetischen Organismus ist nicht vollkommen aufgehoben*. Denn wenn man bei einem pankreasdiabetischen Tier die Eingeweide oder auch nur die Leber entfernt, also die Nachlieferung von Zucker aus der Leber ausschaltet, so sinkt der Blutzucker ab.

MARCUSE<sup>1</sup> wies 1894 am pankreasdiabetischen Frosch als erster nach, daß nach der *Leberentfernung* ein Pankreasdiabetes nicht zustande kommt. Die der Leber und der Bauchspeicheldrüse beraubten Tiere überleben viel länger als nach der Bauchspeicheldrüsen- oder der Leberentfernung allein.

Gleiches gilt für den Vogel: Nach KAUSCH<sup>2</sup> sinkt der Blutzucker und das Muskelglykogen diabetischer Vögel nach der *Leberentfernung* nicht langsamer ab als bei normalen, entlebten Tieren (Abb. 52).

Auch bei pankreasdiabetischen Säugertieren sinkt der Blutzucker *nach der Entfernung der Eingeweide oder auch nur der Leber* ab<sup>3</sup> (siehe Abb. 56 S. 370). Aus den Versuchen von MACLEOD und PEARCE an eviszerierten, pankreasdiabetischen Hunden sind die folgenden Zahlen entnommen (Tab. 27).

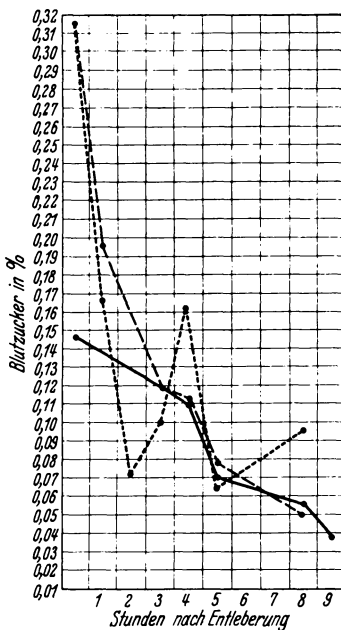


Abb. 52. Enten. Wirkung der Entfernung der Leber auf den Blutzucker.  
 — = normale Tiere.  
 --- = pankreasdiabetische Tiere.  
 (beide Kurven sind Mittelwerte aus mehreren Versuchen).  
 ····· = Kurve der Mittelwerte des prozentischen Blutgehaltes, umgerechnet auf den mittleren Ausgangswert 0,315. (Kausch.)

<sup>1</sup> MARCUSE, W.: Z. klin. Med. **26**, 225 (1894). — Arch. f. Physiol. **1894**, 539. — LOEWIT, M.: Arch. f. exper. Path. **62**, 47 (1910). — DIAMARE, V.: Arch. ital. de Biol. **55**, 97 (1911). — WAGNER, R. J., u. F. M. ALLEN: Amer. J. Physiol. **90**, 548 (1929).

<sup>2</sup> KAUSCH, W.: Arch. f. exper. Path. **39**, 219 (1897).

<sup>3</sup> HÉDON, E. — KAUFMANN, M.: C. r. Acad. Sci. Paris **118**, 656 (1894). — C. r. Soc. Biol. Paris **47**, 665 (1895); Arch. internat. Physiol. **8**, 151 (1896). — MONTUORI, A.: Arch. di Biol. **25**, 122 (1896). — PATTERSON, S. W., u. E. H. STARLING: J. of Physiol. **47**, 137 (1912—13). — MACLEOD, J. J. R., u. R. G. PEARCE: Amer. J. Physiol. **32**, 184 (1913). — VERZÁR, E., u. M. SEINER: Biochem. Z. **66**, 56 (1914). — MANN, F. C., u. T. B. MAGATH: Arch. int. Med. **31**, 797 (1923). — BURN, J. H., u. H. H. DALE: J. of Physiol. **59**, 164 (1924). — MARKOWITZ, J.: Amer. J. Physiol. **83**, 698 (1928). — YATER, W. M., u. Mitarb.: Arch. int. Med. **51**, 800 (1933).

Tabelle 27 (nach MACLEOD und PEARCE). Blutzuckerabfall bei eviscerierten, pankreasdiabetischen Hunden.

	I	II	III	IV
0 Min. ....	—	0,231	—	0,292
15 „ ....	0,112	—	0,311	—
30 „ ....	—	0,145	—	0,270
33 „ ....	0,097	—	0,150	—
45 „ ....	—	0,113	—	—
60 „ ....	0,088	—	0,147	0,224
90 „ ....	—	—	—	0,196

Aus diesen Versuchen an eviscerierten oder leberlosen pankreasdiabetischen Tieren ist schwer zu entscheiden, ob nicht die Geschwindigkeit des Zuckerschwinds bei ihnen größer ist als bei normalen Tieren.

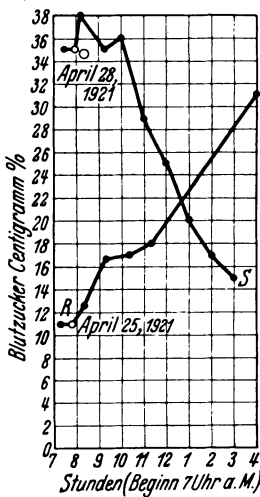


Abb. 53. Hund. Wirkung der Pankreasentfernung (April 25., 1921, bei R) auf den Blutzucker des normalen Tieres und Wirkung der Leberentfernung auf den Blutzucker des pankreasdiabetischen Tieres (3 Tage später, 28. April 1921). (Die Kurven sind übereinandergezeichnet. Die Operation erfolgte jedesmal morgens zwischen 7 und 8 Uhr.) (Mann u. Magath.)

Nach MACLEOD und PEARCE ist der Unterschied im Zuckerverbrauch ein ganz geringer (im Durchschnitt 1,86 gegen 1,63 mg pro Minute). In den technisch besonders vollkommenen Versuchen von MANN und MAGATH an Hunden sank der Blutzucker nach der Leberentfernung sogar rascher ab, wenn die Tiere pankreasdiabetisch waren. (Dies mag damit zusammenhängen, daß die Glykogenreserve in den Muskeln bei diesen Tieren kleiner war.)

Auch ein Teil der Versuche, in denen der Zuckerverbrauch der abgeschnittenen, künstlich durchströmten Beine pankreasdiabetischer Tiere gemessen wurde, spricht gegen eine erhebliche Hemmung des Zuckerverbrauches der Muskeln im Pankreasdiabetes<sup>1</sup>. Neuerdings fand aber SATOH<sup>2</sup> eine erhebliche Senkung des Zuckerverbrauches der Muskeln pankreasdiabetischer Hunde im Vergleich mit dem Verbrauch der Muskeln normaler Hunde. Das Defizit ist bei Arbeit besonders groß. Daß gerade bei der Arbeit der Muskel wenig Kohlehydrate verbraucht, hatten schon früher

FORSCHBACH und SCHÄFFER<sup>3</sup> aus der Tatsache geschlossen, daß bei der Arbeit eines pankreasdiabetischen Hundes der Gesamtkohlehydratbe-

<sup>1</sup> LANDSBERG, M., u. P. MORAWITZ: Verh. Kongr. inn. Med. **31**, 526 (1914).

<sup>2</sup> SATOH, H.: Tohoku J. exper. Med. **13**, 303 (1929). — Siehe auch HEPBURN, J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **69**, 555 (1924).

<sup>3</sup> FORSCHBACH, J., u. H. SCHÄFFER: Arch. f. exper. Path. **82**, 344 (1918). — Siehe dagegen die Versuche an pankreasdiabetischen Fröschen: LESSER, E. J.: Biochem. Z. **103**, 1 (1909). — PARNAS, J. K.: Ebenda **116**, 89 (1921).

stand der Muskeln (freier Zucker + Glykogen) unverändert bleibt, während er bei normalen Tieren absinkt.

Unter den zahlreichen Versuchen über den *Zuckerverbrauch der Herzen* pankreasdiabetischer Tiere<sup>1</sup> sind viele methodisch nicht ganz einwandfrei. Die Schlüsse, die die Untersucher aus ihren Ergebnissen zogen, gehen auseinander. In den ersten Arbeiten des STARLINGSchen Institutes glaubte man auf eine Hemmung der Zuckerverwertung des pankreasdiabetischen Herzens schließen zu dürfen, später fand man den Zuckerverbrauch dieser Herzen nicht kleiner als den normaler Herzen. Neuerdings erhielten CRUICKSHANK und Mitarbeiter und PESERICO wieder Anzeichen für eine Hemmung des Zuckerverbrauches pankreasdiabetischer, mit diabetischem Blut durchströmter Herzen. In den Versuchen von YATER u. Mitarb. am Herz-Lungen-Präparat betrug die aus der Durchströmungsflüssigkeit des normalen Herzens verschwindende Zuckermenge 3,91 mg pro Gramm und Stunde. Der Herzmuskel eines pankreasdiabetischen Tieres nahm dagegen nur 0,91 mg pro Gramm und Stunde auf.

Am isolierten *Darmpräparat* pankreasdiabetischer Tiere konnten VERZÁR und KRAUSS keine Verminderung des Zuckerverbrauches (der Zuckeraufnahme) feststellen<sup>2</sup>.

Eine Zeitlang hatte die Theorie LÉPINES Anhänger, nach dem beim Pankreasdiabetes die *glykolytische Wirksamkeit des Blutes*, d. h. der Blutzellen, vermindert sein sollte. Diese Theorie ist aufgegeben, da durch viele Versuche inzwischen erwiesen ist, daß die Glykolyse (Abbau des Zuckers bis zur Milchsäure) des Blutes pankreasdiabetischer Tiere nicht gehemmt ist<sup>3</sup>.

Wenn die Kohlehydrate beim Pankreasdiabetes nicht mehr oder schlechter verwertet werden können, dann ist zu erwarten, daß der *Unterschied im Zuckergehalt des arteriellen und des venösen Blutes* des großen Kreislaufes, der bei normalen Tieren zugunsten des arteriellen Blutes besteht, kleiner wird oder verschwindet. Aber auch hier gehen die Ansichten auseinander<sup>4</sup>; HEPBURN und Mitarbeiter und HIMWICH und Mitarbeiter

<sup>1</sup> KNOWLTON, F. P., u. E. H. STARLING: J. of Physiol. **45**, 146 (1912—13). — MACLEAN, H., u. J. SMEDLEY: Ebenda **45**, 463 (1913). — CRUICKSHANK, E. W. H., u. S. W. PATTERSON: Ebenda **47**, 381 (1913). — STARLING, E. H., u. Mitarb.: Ebenda **47**, 137 (1912—13); **49**, 67 (1915). — PESERICO, E.: Arch. di Fisiol. **23**, 488 (1925). — ASZODI, Z.: Biochem. Z. **192**, 14 (1928). — CRUICKSHANK, E. W. H.: Amer. J. Physiol. **90**, 322 (1929); **92**, 144 (1930). J. Physiol. **79**, 2 P. 1933. — YATER, W. M., u. Mitarb.: Arch. int. Med. **51**, 800 (1933).

<sup>2</sup> VERZÁR, F., u. J. KRAUSS: Biochem. Z. **66**, 48 (1914).

<sup>3</sup> MINKOWSKI. — LANDSBERG u. MORAWITZ. — LANDSBERG, M.: Dtsch. Arch. klin. Med. **115**, 465 (1914). — MACLEAN, H.: J. of Physiol. **50**, 168 (1915—16). — VIALE, G.: Arch. di Biol. **74**, 131 (1924).

<sup>4</sup> HEPBURN, J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **69**, 555 (1924). — FRANK,

fanden das Beinvenenblut pankreasdiabetischer Hunde zuckerärmer als das arterielle Blut. Nach FRANK und Mitarbeitern soll dagegen das Beinvenenblut pankreasdiabetischer Hunde oft sogar mehr Zucker enthalten als das arterielle Blut. — Da die Differenz des Blutzuckers im Arterien- und Venenblut normaler Tiere sehr schwankt und stets sehr klein ist, und da sie nicht fern von der analytisch nicht mehr sicher erfassbaren Größenordnung liegt, da weiterhin der Zuckerverbrauch der Muskeln vom Grade ihrer Entspannung außerordentlich abhängig ist, sind die Versuchsergebnisse der Messung der Blutzuckerdifferenzen mit Vorsicht zu verwerten.

**4. Anoxydative Phase des Zuckerabbaues.** Die Verminderung des Zuckerverbrauches im pankreasdiabetischen Körper dürfte nicht in einer Hemmung der anoxydativen Phase des Zuckerabbaues zu suchen sein. Denn der Milchsäuregehalt des Blutes pankreasdiabetischer Tiere ist nicht vermindert, sondern meist etwas vermehrt<sup>1</sup>. Wenn der Milchsäuregehalt der Muskeln<sup>2</sup> gering ist, so dürfte hieran der Absturz des Glykogenvorrates in den Muskeln (siehe S. 314) schuld sein. Aus diesem Grunde steigt der Milchsäuregehalt der Muskeln nach Arbeit<sup>3</sup> oder nach Strychninkrämpfen<sup>4</sup> bei pankreasdiabetischen Tieren nur wenig an.

Aber die Bestimmungen des Milchsäuregehaltes im Blute oder in den Organen des intakten Tieres können natürlich keine klare Antwort auf die Frage geben, ob aus Zucker weniger Milchsäure abgespalten wird, da bei gleichzeitiger Hemmung der Resynthese der Milchsäure zu Glykogen die Werte trotz geringer Bildung hoch liegen müssen. Ob eine solche Hemmung der Resynthese vorliegt, läßt sich aber am ganzen Tier nicht entscheiden. Für eine Hemmung der Resynthese des Glykogens aus Milchsäure sprechen Versuche am überlebenden Muskel. In Versuchen mit der WARBURGSchen Methode verschwanden bei Zusatz von Natriumlactat zum normalen Muskel z. B. 4,3 Mol Milchsäure auf 1 Mol oxydierte Milchsäure. Der Muskel eines diabetischen Tieres dagegen brachte zugesetztes Lactat nicht zum Verschwinden<sup>5</sup>.

E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. 110, 225 (1925). — HIMWICH, H. E., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 90, 417 (1931).

<sup>1</sup> BRIGGS, A. P., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 58, 721 (1924). — CORI, C. F.: Ebenda 63, 253 (1925). — HIMWICH u. Mitarb. — CHAMBERS, W. H., u. Mitarb.: Ebenda 97, 525 (1932).

<sup>2</sup> MINKOWSKI. — FORSCHBACH, J.: Biochem. Z. 58, 339 (1914). — REID, CH.: J. of Physiol. 75, 14 P. (1932).

<sup>3</sup> DOISY, E. A., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 63, XLVIII (1925). — CHAMBERS u. Mitarb.: — Siehe auch die Versuche an pankreasdiabetischen Fröschen: LESSER, E. J.: Biochem. Z. 103, 1 (1920). — PARNAS, J. K.: Ebenda 116, 89 (1921).

<sup>4</sup> SASS, M.: Z. exper. Path. u. Ther. 15, 370 (1914). — DOISY, E. A., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Med. a. Biol. 22, 57 (1925).

<sup>5</sup> SHORR, E., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 101, 92 (1932).

Bei einer Anordnung, die eine Resynthese der Milchsäure zu Kohlehydrat ausschloß, nämlich bei der Durchströmung der isolierten Leber pankreasdiabetischer Hunde stellten EMBDEN und ISAAC<sup>1</sup> fest, daß aus Traubenzucker keine Milchsäure gebildet wurde wie in der Leber normaler Tiere. Lävulose bildete dagegen noch Milchsäure.

Auch in den Versuchen von SCHORR u. Mitarb. am überlebenden Muskel des pankreasdiabetischen Tieres war die anaerobe Milchsäurebildung geringer als beim Muskel eines gesunden Tieres.

Daß die Glykolyse, d. h. der anoxydative Abbau des Traubenzuckers durch die Blutzellen, beim Pankreasdiabetes nicht vermindert ist, wurde oben erwähnt (S. 319).

**5. Anteil der Kohlehydrate an der Oxydation.** Bekanntlich liegt das Verhältnis der ausgeschiedenen Kohlensäuremengen zu den aufgenommenen Sauerstoffmengen (= RQ) bei 1, wenn nur Kohlehydrate verbrannt werden und weder Fett noch Eiweiß Brennmaterial liefern, noch Kohlehydrate in Fett umgewandelt werden.

Bei pankreasdiabetischen Tieren wurde der respiratorische Quotient sehr häufig bestimmt<sup>2</sup> und in fast allen Versuchen fand man den RQ wesentlich kleiner als 1, meist lag er um 0,7 oder noch etwas tiefer. Während beim normalen Tier der RQ nach Kohlehydratzufuhr sich der Einheit annähert, bleibt beim pankreasdiabetischen Tier der Quotient niedrig oder er steigt nur sehr wenig an<sup>3</sup>.

Wie die oft ganz abnorm tiefliegenden Werte des RQ pankreasdiabetischer Tiere (unter 0,65) zu erklären sind, ist noch umstritten<sup>4</sup>.

Bei körperlicher Arbeit<sup>5</sup> steigt der respiratorische Quotient nicht wie beim normalen Tier an. Ein Anstieg, der während der Arbeit beobachtet

<sup>1</sup> EMBDEN, G., u. S. ISAAC: Z. physiol. Chem. **99**, 297 (1917).

<sup>2</sup> WEINTRAUD, W., u. E. LAVES: Z. physiol. Chem. **19**, 629 (1894). — FALTA, M. u. Mitarb.: Beitr. chem. Physiol. Pathol. **15**, 459 (1914). — MOHR, L.: Z. exper. Path. u. Ther. **4**, 910 (1907). — LA FRANCA, S.: Ebenda **6**, 1 (1909). — IWANOFF, V.: Ebenda **15**, 459 (1914). — HÉDON, L. H.: Arch. internat. Physiol. **27**, 254 (1916). — SOSKIN, S., u. W. R. CAMPBELL: Amer. J. Physiol. **90**, 524 (1919). — HÉDON, L.: Ebenda **21**, 45 (1923); **27**, 254 (1926); **29**, 175 (1927). — BORNSTEIN, A., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **43**, 375 (1924). — MARKOWITZ, J.: Amer. J. Physiol. **83**, 698 (1928). — ENDERLEN, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **139**, 20 (1929). — Siehe auch GRAFE, E.: Erg. Physiol. **21**, II 319 (1923). — MACLEOD, J. J. R.: Ebenda **30**, 462 (1930). — CHAMBERS u. Mitarb. — CANZANELLI, A., u. M. KOZODOY: Amer. J. Physiol. **103**, 298 (1933).

<sup>3</sup> WEINTRAUD u. LAVES. — VERZÁR, F.: Biochem. Z. **66**, 75 (1914). — Ders. u. A. v. FEJÉR: Ebenda **53**, 140 (1913). — SOSKIN u. CAMPBELL. — MARKOWITZ. — MACLEOD.

<sup>4</sup> Siehe bei MACLEOD.

<sup>5</sup> MOHR. — CHAMBERS, W. H., u. H. POLLACK: Amer. J. Physiol. **90**, 309 (1929). — RAPPORT, D.: Physiol. Rev. **10**, 349 (1930) (S. 437) (Lit.).

wurde<sup>1</sup>, war von einer Zunahme des Milchsäuregehaltes im Blute begleitet und war in der Nacharbeitsperiode von einem Abfall unter den Ausgangswert gefolgt. Dieser Anstieg des RQ ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß während der Arbeit des diabetischen Tieres vermehrt CO<sub>2</sub> abgegeben wird, die nicht der Verbrennung von Kohlehydrat entstammt, sondern einer Änderung des CO<sub>2</sub>-Gleichgewichtes des Körpers entspricht.

Da die körperliche Arbeit die Abgabe von Zucker in den Harn nur wenig vermindert<sup>2</sup>, wird offenbar bei bestehendem Pankreasdiabetes die Energie nicht im gleichen Umfang durch Heranziehung der Kohlehydrate des Körpers gebildet wie im normalen Organismus. Das gleiche gilt für die Muskelkrämpfe in der Strychninvergiftung<sup>3</sup>.

Auch die Versuche an isolierten Organen ergeben niedrige Werte für den respiratorischen Quotienten. Bei isoliert arbeitenden Herzen pankreasdiabetischer Tiere lag er unter der Einheit<sup>4</sup>.

Überlebendes Nieren- und Muskelgewebe pankreasdiabetischer Tiere zeigt bei der Untersuchung des Gasstoffwechsels mit der WARBURG-schen Methode ebenfalls einen niedrigeren RQ als das Gewebe normaler Tiere<sup>5</sup>.

Die niedrige Lage des RQ kann nicht, wie das früher oft geschah, als Beweis dafür hingenommen werden, daß der Körper die Fähigkeit, Kohlehydrate zu verbrennen, im Pankreasdiabetes verloren habe. Denn nicht über das verbrannte Material sagt der RQ etwas aus, sondern nur darüber, aus welcher Quelle das verbrannte Material stammt.

**6. Stapelung von Kohlehydraten.** Die Ablagerung von Kohlehydraten in Form des Glykogens in der Leber und in der Muskulatur ist im pankreasdiabetischen Körper zweifellos vermindert, oft nahezu aufgehoben. Während der normale Körper nach Verlust seiner Kohlehydratreserven auf Zuckerezufuhr die Glykogenbestände in Leber und Muskeln rasch wieder ergänzt, bleibt beim pankreasdiabetischen Tier der Gehalt der Leber und der Muskeln an Glykogen nach Traubenzuckerezufuhr niedrig<sup>6</sup>. NAUNYN legte dieser „Dyszoamylia“ des Diabetikers

<sup>1</sup> CHAMBERS, W. H., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **97**, 525 (1932). — CANZANELLI u. KOZODOY.

<sup>2</sup> HEINSHEIMER, F.: Z. exper. Path. u. Ther. **2**, 670 (1906). — MINKOWSKI, O.: Arch. f. exper. Path. **1908**, Suppl. 395. — SEO, Y.: Ebenda **59**, 341 (1908). — HESSE, A., u. L. MOHR: Z. exper. Path. u. Ther. **6**, 300 (1909).

<sup>3</sup> IWANOFF, V.: Z. exper. Path. u. Ther. **15**, 459 (1914).

<sup>4</sup> STARLING, E. H., u. C. L. EVANS: J. of Physiol. **49**, 67 (1915). — CRUICKSHANK, E. W. H.: J. of Physiol. **79**, 2 P. (1933).

<sup>5</sup> RICHARDSON, H. B., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **86**, 551 (1930). — LASER, H.: Biochem. Z. **241**, 36 (1931). — SHORR, E., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **101**, 92 (1932).

<sup>6</sup> MINKOWSKI. — CHOI, Y. O.: Amer. J. Physiol. **83**, 406 (1927).



eine besondere Bedeutung für das Zustandekommen der Krankheit bei. Es ist jedoch sicher, daß auch der pankreasdiabetische Körper noch in der Lage ist, bei Zuckerzufuhr Glykogen in der Leber und in den Muskeln abzulagern<sup>1</sup>.

Besonders klar geht das hervor aus den Versuchen von MAJOR und MANN an Hunden, die nach der Pankreatektomie zunächst mit Insulin und Rohpankreaszusatz zur Nahrung behandelt wurden. Nach völliger Erholung von der Operation wurde 5 Tage nach dem Absetzen der Insulinzufuhr der Glykogengehalt von Leber und Muskeln bestimmt, und der Einfluß einer Dextrosedauerinfusion auf den Glykogengehalt untersucht (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28 (nach MAJOR und MANN).

Organe	Glykogengehalt	
	vor Zucker- infusion in %	nach Zucker- infusion in %
Leber . . . . .	0,123 0,131	0,563 0,555
Extremitäten-Muskeln. L. bzw. r. Ad- ductorius . . . . .	0,090 0,086	0,358 0,376
L. bzw. r. Quadriceps . . . . .	0,075 0,068	0,323 0,342

Ob, wie MINKOWSKI annahm, die pankreasdiabetische Leber Lävulose besser als Dextrose in Form von Glykogen stapeln kann, ist umstritten<sup>2</sup>. Die ausgeschnittene künstlich durchblutete Leber pankreasdiabetischer Tiere bereitet im Gegensatz zur normalen Leber aus dem der Durchströmungsflüssigkeit zugesetzten Traubenzucker kein Glykogen<sup>3</sup>.

An sich erlauben die erwähnten Befunde keine Entscheidung darüber, ob die mangelnde Glykogenstapelung die Folge eines Unvermögens, Glykogen aufzubauen oder die Folge eines überstürzten Abbaues des gebildeten Glykogens (siehe S. 324) ist.

Bei der Glykogensynthese aus Dextrose wird nach Ansicht einiger Forscher der Zucker zunächst in Hexose-Phosphorsäureester umgewandelt. Auf diese Umwandlung bezieht man den Abfall der anorganischen Phosphate, der bei normalen Tieren nach Dextrosezufuhr oder bei einer Adrenalinhyperglykämie eintritt. Dieser Phosphatabfall fehlt

<sup>1</sup> MAJOR, S. G., u. F. C. MANN: Amer. J. Physiol. **102**, 409 (1932). — BODO, R. C., u. Mitarb.: Ebenda **103**, 5, 18 (1933). — S. auch TUTTLE, G. H.: Science **76**, 15 (1932).

<sup>2</sup> MINKOWSKI. — PAULESCO, N.: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 562 (1920). — FISHER, N. F., u. R. W. LACKEY: Amer. J. Physiol. **72**, 43 (1925). — CRUICKSHANK, E. W. H.: J. of Physiol. **47**, 1 (1913). — Siehe auch MACLEOD, J. J. R.: Erg. Physiol. **30**, 492 (1930). — BOLLMAN, J. L., u. F. C. MANN: Amer. J. Physiol. **96**, 683 (1931).

<sup>3</sup> BARRENSCHEEN, H. K.: Biochem. Z. **58**, 277 (1914).

beim pankreasdiabetischen Tier<sup>1</sup> nach Dextroseinverleibung oder Adrenalininjektion. Vielleicht darf man hierin den Ausdruck einer Schwäche des diabetischen Körpers, Glykogen zu synthetisieren, sehen. Aber diese Beobachtung erlaubt auch eine andere Auslegung: Manche Autoren nehmen an, daß die Dextrose vor ihrer Verbrennung in Hexose-Phosphorsäureester umgewandelt werden muß, unabhängig davon, ob die Hexose zugeführt wurde oder ob sie aus dem Körperglykogen stammt.

**7. Zuckerbildung aus Glykogen.** Bei Versuchen an isolierten Lebern pankreasdiabetischer Kaltblüter ergab sich klar, daß die Tendenz zur Glykogenolyse bei dieser Versuchsanordnung eine weit größere ist, als die Tendenz zur Glykogenbildung. Denn unter starker Abnahme der Gesamtkohlehydrate der Leber wird an die Durchströmungsflüssigkeit 4—6 mal so viel Zucker abgegeben als es bei normalen Lebern der Fall ist<sup>2</sup>.

Die Leber pankreasdiabetischer Warmblüter<sup>3</sup> gibt bei künstlicher Durchströmung ebenfalls Zucker ab, ob sie mehr abgibt als die Leber normaler Tiere scheint nicht untersucht zu sein. Auch ist nicht bewiesen, daß der abgegebene Zucker aus dem Leberglykogen stammt.

Für eine besonders lebhaftige Tätigkeit der Leberdiastase spricht die Tatsache, daß zum Leberbrei pankreasdiabetischer Hunde zugesetztes Glykogen und zugesetzte Stärke abnorm rasch verschwinden<sup>4</sup>. Auch das eigene Glykogen der Leber pankreasdiabetischer Tiere verschwindet auffallend rasch<sup>5</sup>.

Das Herz pankreasdiabetischer Tiere verliert sein Glykogen rascher als das Herz normaler Tiere<sup>6</sup>.

Der Diastasegehalt des Blutes<sup>7</sup> scheint in wechselnder Weise durch

<sup>1</sup> HARROP, G. A., u. E. M. BENEDICT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 430 (1922—23). — BOLLIGER, A., u. F. W. HARTMAN: J. of biol. Chem. **64**, 91 (1925). — MARKOWITZ, J.: Amer. J. Physiol. **76**, 525 (1926).

<sup>2</sup> FRÖHLICH, A., u. L. POLLAK: Arch. f. exper. Path. **77**, 299 (1914). — LESSER, E. J.: Biochem. Z. **103**, 1 (1920). — Ders. u. K. ZIPF: Ebenda **140**, 435 (1923).

<sup>3</sup> ZUELZER, G., u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr. **1908**, 1380. — LATTES, L.: Biochem. Z. **20**, 215 (1909). — EMBDEN, G., u. S. ISAAC: Z. physiol. Chem. **99**, 297 (1917). — Siehe auch BRUGSCH, TH., u. H. HORSTERS: Biochem. Z. **155**, 459 (1925).

<sup>4</sup> BANG, J.: Beitr. chem. Physiol. Pathol. **10**, 320 (1907). — BAINBRIDGE, F. A., u. A. P. BEDDARD: Biochemic. J. **2**, 89 (1907). — S. auch BRUGSCH, TH., u. Mitarb.: Biochem. Z. **149**, 24 (1924). — SIEGEL, R.: Klin. Wschr. **1929** 1069, 1655.

<sup>5</sup> HINSELMANN, H.: Z. physiol. Chem. **61**, 265 (1909).

<sup>6</sup> CRUICKSHANK, E. W. H.: J. of Physiol. **45**, 1 (1913—14).

<sup>7</sup> SCHLESINGER, W.: Dtsch. med. Wschr. **1908**, 593. — BAINBRIDGE, F. A., u. A. P. BEDDARD: Biochemic. J. **2**, 89 (1907). — GOULD, L. K., u. A. J. CARLSON: Amer. J. Physiol. **29**, 165 (1911—12). — MARKOWITZ, J.:

die Pankreasentfernung beeinflußt zu werden; vorwiegend fand man eine Hemmung der Zuckerbildung aus zugesetztem Glykogen und zugesetzter Stärke.

Bei der Durchströmung isolierter Lebern und Lungen pankreasdiabetischer Tiere nimmt die Durchströmungsflüssigkeit weniger diastatisches und invertierendes Ferment auf als normalerweise<sup>1</sup>.

**8. Zuckerbildung aus Eiweiß, Eiweißstoffwechsel.** Die Zuckerbildung (= Gluconeogenie nach CREMER) aus Eiweiß im pankreasdiabetischen Körper des Tieres ist sichergestellt. Es wird bei kohlehydrat- und fettfreier Kost nicht nur die Zuckerausscheidung in annähernd unveränderter Stärke fortgesetzt, sondern durch Eiweißzulage wird beim pankreasdiabetischen Tier die Zuckerausscheidung auch wesentlich vermehrt<sup>2</sup>. Unmöglich kann der Zucker des eiweißernährten pankreasdiabetischen Tieres nur aus Kohlehydratbeständen stammen. Besonders klar zeigen dies die folgenden beiden Beobachtungen von LÜTHJE bzw. PFLÜGER.

Nach der Entfernung des Pankreas bei einem hungernden Hunde wurde das Tier ausschließlich mit Casein ernährt. In den folgenden Tagen schied es 1,18 kg Zucker aus, eine Menge, die unmöglich als Kohlehydratreserve im Körper vorhanden gewesen sein kann.

Ein eiweißgefütterter pankreasloser Hund schied in 33 Tagen fast 3,1 kg Zucker aus. Auch diese Menge ist viel größer, als dem Kohlehydratbestand zur Zeit der Operation entsprochen haben kann.

Die verschiedenen Eiweißarten bewirken bei pankreasdiabetischen Hunden annähernd die gleichen Vermehrungen der Zuckerausscheidung<sup>3</sup>. Casein scheint besonders viel Zucker liefern zu können.

Auch die Aminosäuren Alanin, Asparagin und Glykokoll, deren Desamidierung im pankreasdiabetischen Körper in größerem Ausmaß vor sich geht wie im gesunden Körper, liefern beim pankreasdiabetischen Hunde Zucker<sup>4</sup>.

Nach den ersten Beobachtungen von v. MERING und MINKOWSKI hatte es den Anschein, als ob nach totaler Pankreasentfernung der

---

Trans. roy. Soc. Canada 1925, Sect. 5, 141. — Ders. u. H. B. HOUGH: Amer. J. Physiol. 75, 571 (1926) (Lit.). — REID, E.: J. of biol. Chem. 97, L (1932). — Ders. u. Mitarb.: Ebenda 99, 607, 615 (1933).

<sup>1</sup> GENTILE, FR.: Arch. di Fisiol. 23, 518, 528 (1925).

<sup>2</sup> MINKOWSKI. — SANDMEYER. — ALLEN. — LANGFELDT. — MOHR, L.: Z. exper. Path. u. Ther. 2, 476 (1906). — LÜTHJE, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. 79, 498 (1904). — Pflügers Arch. 106, 160 (1904). — PFLÜGER, E.: Das Glykogen, Bonn 1905.

<sup>3</sup> LEHMANN, H.: Diss. Halle 1902. — MÜLLER, G.: Diss. Erlangen 1906 u. a.

<sup>4</sup> NEBELTHAU, E.: Münch. med. Wschr. 1902, 917. — MOHR. — EMBDEN, G., u. H. SALOMON: Beitr. chem. Physiol. Pathol. 5, 507 (1904). — ALMAGIA, M., u. G. EMBDEN: Ebenda 7, 298 (1906).

Quotient D:N (Tagesmenge Zucker : Tagesmenge N im Harn) sich nach einiger Zeit auf den annähernd konstanten Wert von 2,8 einstellt. Aber nach den sehr zahlreichen Bestimmungen<sup>1</sup> des Quotienten D:N bei kohlehydratfrei ernährten pankreaslosen Hunden schwankt der Quotient innerhalb weiter Grenzen. MACLEOD und seine Mitarbeiter fanden z. B. bei pankreasdiabetischen Hunden, die zunächst Insulin erhalten hatten, am 3. Tage nach der Insulinentziehung Quotienten zwischen 1,94 und 8,17.

Auf die vermehrte Umwandlung von Eiweiß und Zucker ist wohl die Erscheinung des hohen Aminosäuregehaltes im Blute<sup>2</sup> pankreasdiabetischer Tiere zurückzuführen und der hierdurch bewirkte hohe Gehalt des Harnes an Aminosäuren.

Bei körperlicher Arbeit steigt der Quotient D:N an<sup>3</sup>; nach SEO sinkt dabei die N-Abgabe in den Harn, nach CHAMBERS u. Mitarb. nimmt die N-Ausscheidung zu.

Die Schätzungen der einzelnen Physiologen über die Menge Zucker, die theoretisch maximal aus Eiweiß gebildet wird, gehen weit auseinander. Aber selbst wenn man die Höchstwerte als richtig annimmt, so kann der Quotient D:N des pankreasdiabetischen Tieres, das kohlehydratfrei ernährt wird und dessen Kohlehydratreserven nahezu erschöpft sind, nicht über 5—6,5 ansteigen, sofern nicht außer dem Eiweiß auch Fett als Zuckerbildner auftritt. In dem Laboratorium von MACLEOD wurde nun die Feststellung gemacht, daß der Quotient D:N des kohlehydratfrei ernährten pankreasdiabetischen Hundes dann weit über jene Werte steigt, wenn den Tieren parenteral Adrenalin zugeführt wird. Also müßte unter diesen Bedingungen, bei denen der Quotient den Wert 13 überstiegen hat, auch aus Fett Zucker gebildet worden sein. Aus neueren

<sup>1</sup> v. MERING u. MINKOWSKI. — MINKOWSKI. — FALTA u. Mitarb.: Beitr. chem. Physiol. Pathol. **11**, 204 (1908). — PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **110**, 1 (1905). — ALMAGIA, M., u. G. EMBDEN: Beitr. chem. Physiol. Pathol. **7**, 298 (1905). — EPPINGER u. Mitarb. — SEO, Y.: Arch. f. exper. Path. **59**, 341 (1908). — HÉDON, E.: Arch. internat. Méd. expér. **3**, 44 (1891). — J. Physiol. et Path. gén. **14**, 907 (1912). — RINGER, A. J.: J. of biol. Chem. **12**, 431 (1912). — Frhr. v. FALKENHAUSEN, M.: Arch. f. exper. Path. **109**, 249 (1925). — CHAIKOFF, I. L.: J. of biol. Chem. **74**, 203 (1927). — Ders. u. J. J. WEBER: Ebenda **76**, 813 (1928). — MARKOWITZ, J.: Amer. J. Physiol. **76**, 525 (1926). — MACLEOD, J. J. R.: Erg. Physiol. **30**, 453 (1930). — Ders. u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **74**, 36 (1925). — CHAMBERS, W. H., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **97**, 525 (1932).

<sup>2</sup> BERGELL, P., u. F. BLUMENTHAL: Pflügers Arch. **103**, 627 (1904). — FREY, W.: Z. klin. Med. **72**, 383 (1911). — LABBÉ, H., u. L. VIOLLE: C. r. Acad. Sci. Paris **73**, 154 (1912). — GALAMBOS, A., u. B. TAUSZ: Z. klin. Med. **80**, 381 (1914). — OKADA, S., u. T. HAYASHI: J. of biol. Chem. **51**, 121 (1922). — Frhr. v. FALKENHAUSEN.

<sup>3</sup> SEO, Y.: Arch. f. exper. Path. **59**, 341 (1908). — CHAMBERS, W. H., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **97**, 525 (1932).

Versuchen<sup>1</sup> geht aber hervor, daß Adrenalingaben am pankreaslosen Hund zu einer Abnahme des Muskelglykogens führen, die der Mehrausscheidung an Zucker entspricht. Die Schlüsse, die aus den hohen Werten des D:N-Faktors gezogen wurden, scheinen demnach einer Kritik nicht standzuhalten<sup>2</sup> (siehe S. 425).

Der gesamte Eiweißumsatz ist bei hungernden oder eiweißfrei ernährten pankreasdiabetischen Hunden oft sehr stark gesteigert<sup>3</sup>. Die Tagesausscheidung des Stickstoffes im Harn kann bis auf das  $3\frac{1}{2}$  bis 4fache des an normalen Tieren festgestellten Wertes ansteigen. Meist bleibt aber die N-Abgabe unter dem doppelten Normalwert.

Auch die endogene Harnsäurebildung ist vermehrt<sup>4</sup>.

Der Reststickstoff- und Harnstoffgehalt des Blutes der pankreasdiabetischen Tiere<sup>5</sup> ist normal oder nur wenig erhöht. Vor dem Tode kommt es wohl infolge einer Niereninsuffizienz zu erheblichen Zunahmen. Über den Aminosäuregehalt des Blutes und die Aminosäureausscheidung wurde oben berichtet (S. 326).

Der Eiweißabbau wird bei pankreasdiabetischen Hunden nicht wie bei normalen Hunden durch Zuckerezufuhr eingeschränkt<sup>6</sup>. Fettzufuhr wirkt dagegen hemmend<sup>6</sup>.

**9. Zuckerbildung aus Fett, Fettstoffwechsel.** Von vielen Kennern des Diabetes wird auch heute noch die Möglichkeit einer Zuckerbildung aus Fett bestritten. Diese Ansicht stützt sich hauptsächlich auf Beobachtungen an Diabetikern. Beobachtungen über den Einfluß der Fettzufuhr auf die Zuckerabgabe der pankreasdiabetischen Tiere sind nur selten vorgenommen worden. Sie ergaben kein ganz klares Ergebnis<sup>7</sup>. Eine eindeutige Vermehrung der Zuckerabgabe nach Zufuhr von Fett, von Natriumsalzen der Butter-, Öl-, Palmitin- und Stearinsäure trat nicht ein, während aus Glycerin<sup>8</sup> Zucker gebildet wird.

<sup>1</sup> BOLLMAN, J. L., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **93**, 83 (1931).

<sup>2</sup> RALLI, E. P., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **96**, 331 (1931). — Siehe auch CHAMBERS u. Mitarb.

<sup>3</sup> HÉDON, E.: Arch. internat. Méd. expér. **3**, 44 (1891). — Arch. de Physiol. **4**, 258 (1892). — MINKOWSKI. — LÜTHJE, H.: Münchn. med. Wschr. **1902**, 1601. — ALMAGIA u. EMBDEN. — MOHR, L.: Z. exper. Path. u. Ther. **7**, 105 (1907). — FALTA, W., u. Mitarb.: Beitr. chem. Physiol. Pathol. **10**, 100 (1908); **11**, 224 (1908). — HÉDON, L.: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 595 (1925). — Frh. v. FALKENHAUSEN. — ENDERLEN, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **139**, 20 (1929). — CHAMBERS u. Mitarb.

<sup>4</sup> FALTA, W., u. J. L. WHITNEY: Beitr. chem. Physiol. Pathol. **11**, 224 (1908).

<sup>5</sup> BANG, J.: Biochem. Z. **150**, 243 (1924). — ORADA u. HAVASHI. — Frh. v. FALKENHAUSEN. — SILBERSTEIN, F., u. Mitarb.: Biochem. Z. **213**, 340 (1929).

<sup>6</sup> LANGFELDT.

<sup>7</sup> MOHR, L.: Z. exper. Path. u. Ther. **2**, 467, 481 (1906).

<sup>8</sup> SANDMEYER, W.: Z. Biol. **31**, 12 (1895). — CREMER, M.: Erg. Physiol.

Wenn pankreasdiabetische Hunde mit viel Fett, aber wenig Eiweiß und Kohlehydraten ernährt werden<sup>1</sup>, dann treten eigenartige nervöse Störungen (Muskelinkoordinationen) und sonstige Krankheitserscheinungen (Erbrechen, trophische Störungen der Haut) auf, deren Wesen noch unbekannt ist. Um die Folgen einer Acidose handelt es sich hierbei nicht.

Nach der Herausnahme des Pankreas geht die Fähigkeit zur Fettablagerung an den normalen Depotstellen verloren. Nach diesem Eingriff wandert wie nach anderen Formen experimentell erzeugter Leberglykogenverarmung das Depotfett zur Leber und zu anderen Organen. Als Folge der Störung der normalen Deponierung und der Fettwanderung ist der Fett- und Lipoidgehalt des Blutes<sup>2</sup> der pankreasdiabetischen Tiere oft stark erhöht. Das Plasma kann bis 15% Fett enthalten. In seltenen Fällen wurde eine Lipurie beobachtet<sup>3</sup>.

Die Lungen pankreasdiabetischer Hunde sollen ihre normale Fähigkeit, Fette spalten und Cholesterin zurückhalten zu können, verloren haben<sup>4</sup>.

Nach Fettzufuhr ist die Erhöhung des Fettgehaltes des Blutes von längerer Dauer und stärkerem Ausmaß als bei normalen Tieren<sup>5</sup>.

Die Stärke der Lipämie pankreasdiabetischer Hunde wird durch Kohlehydrat- oder Eiweißzufuhr sowie durch Arbeit nicht beeinflusst. Cholesterinverfütterung vermehrt sie nicht. Ihre Stärke geht der Acidose nicht parallel<sup>6</sup>. Ein Teil des aus den normalen Ablagerungsstätten verschwindenden Fettes wird in der Leber abgelagert<sup>7</sup>. Deren Fettgehalt kann auf über 25—40% ansteigen. Auch das Herz wird fettreicher<sup>8</sup>.

Die Leberverfettung wird durch Kohlehydratzufuhr verringert<sup>9</sup>. Auch die Zufuhr von Lecithin und von Cholin hat eine Abnahme des Fettgehaltes zur Folge<sup>10</sup> und verhindert oder bessert die degenerativen Veränderungen in der Leber (siehe auch S. 358).

**10. Zuckerbildung aus intermediären Stoffwechselprodukten.** Über diesen wichtigen Abschnitt liegen nur wenige Untersuchungen an pankreasdiabetischen Tieren vor. Als Natriumsalz zugeführte *Milch-*

1, I, 803 (1902). — LÜTHJE, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **80**, 98 (1907). — CAMPBELL, W. R., u. J. MARKOWITZ: J. clin. Invest. **4**, 37 (1927).

<sup>1</sup> ALLEN, F. M.: J. metabol. Res. **3**, 797 (1923).

<sup>2</sup> WISHART, M. B.: J. metabol. Res. **2**, 199 (1922). — ALLEN, FR. M.: Ebenda **3**, 219 (1922). — BANG, J.: Biochem. Z. **150**, 243 (1924). — NITZESCU, I. I., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 538 (1924); **101**, 71, 74, 401 (1929). — BLOOR, W. R., u. E. M. GILETTE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 251 (1925). — CHAIKOFF, I. L., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **74**, 36 (1925). — MORIMOTO, M.: Pflügers Arch. **219**, 733 (1928).

<sup>3</sup> ALEXANDER, A., u. R. EHRMANN: Z. exper. Path. u. Ther. **5**, 367 (1909).

<sup>4</sup> NITZESCU u. Mitarb. <sup>5</sup> BLOOR u. GILETTE.

<sup>6</sup> ALLEN. — WISHART.

<sup>7</sup> MINKOWSKI. — v. MERING u. ders. — ROSENFELD, G.: Arch. f. exper. Path. **55**, 179 (1906) u. a.

<sup>8</sup> ROSENFELD.

<sup>9</sup> ALEXANDER u. EHRMANN.

<sup>10</sup> BEST, C. H., u. Mitarb.: J. of Physiol. **79**, 94 (1933) (Lit.).

säure wird mindestens zum Teil in Zucker verwandelt<sup>1</sup>. Die Triose *Dioxyaceton* wird nicht verbrannt, sondern fast quantitativ als Traubenzucker in den Harn ausgeschieden. Diese Umwandlung geht in der Leber vor sich. Denn bei pankreasdiabetischen Hunden, deren Leber entfernt wurde, steigt nach der Dioxyaceton-Einspritzung der Blutzuckergehalt nicht mehr wie vor der Leberentfernung an<sup>2</sup>. *Glycerin*<sup>3</sup> wird ebenfalls nicht verwertet, sondern als Traubenzucker ausgeschieden. Über das Schicksal der Fettsäuren wurde S. 327 berichtet.

**II. Bildung von Ketokörpern.** Wie beim menschlichen Diabetes werden beim pankreaslosen Hunde so viel Ketokörper gebildet, daß sie häufig in den Harn übertreten<sup>4</sup>. Die am Tage ausgeschiedenen Mengen  $\beta$ -Oxybuttersäure und Acetessigsäure übersteigen nur ausnahmsweise die Menge von einigen Gramm. MINKOWSKI fand z. B. gelegentlich 2—4 g  $\beta$ -Oxybuttersäure, ALLARD bis 5,8 g  $\beta$ -Oxybuttersäure und bis 7,2 g Gesamtketokörper. Auf das Körpergewicht berechnet ist also die Ketokörperausscheidung beim pankreasdiabetischen Hunde in schweren Fällen so groß wie beim Menschen. Meist pflegt allerdings die Säureüberschwemmung relativ geringer zu sein als beim Menschen. Nach STAUB<sup>5</sup> ist dieser Unterschied in der verschiedenen Ernährung des carnivoren Hundes und des omnivoren Menschen begründet.

Die Ketonurie setzt bei pankreasdiabetischen, zunächst mit Insulin behandelten Hunden etwa 48—60 Stunden nach dem Abbrechen der Insulinbehandlung ein<sup>6</sup>. Der Gehalt des Blutes dieser Tiere an  $\beta$ -Oxybuttersäure steigt bis 70 mg%, an Acetessigsäure bis 150 mg%<sup>7</sup>.

Wegen der meist verhältnismäßig geringen Säureüberschwemmung sinkt der Bicarbonatvorrat des Blutes in der Regel nicht stark ab<sup>8</sup>. Aber es kann auch zum Ausbrechen eines echten, mit stärkster Acidose verbundenen Coma diabeticum kommen. HÉDON beobachtete in einem

<sup>1</sup> EMBDEN, G., u. H. SALOMON: Beitr. chem. Physiol. Pathol. **6**, 63 (1905).

<sup>2</sup> CAMPBELL, W. R., u. J. MARKOWITZ: J. clin. Invest. **4**, 37 (1927).

<sup>3</sup> CREMER, M.: Erg. Physiol. **1**, I, 803 (1902). — CAMPBELL u. MARKOWITZ.

<sup>4</sup> V. MERING u. MINKOWSKI. — MINKOWSKI. — ALLARD, ED.: Arch. f. exper. Path. **59**, 388 (1908). — EMBDEN, G., u. L. LATTES: Beitr. chem. Physiol. Pathol. **11**, 327 (1908). — BANG. — LISBONNE, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **74**, 804 (1913). — CHAIKOFF, I. L.: J. of biol. Chem. **74**, 203 (1927). — SOSKIN, S., u. W. R. CAMPBELL: Amer. J. Physiol. **90**, 524 (1929). — SOSKIN, S.: J. Nutrit. **3**, 106 (1930). — HÉDON, E.: J. Physiol. et Path. gén. **28**, I (1930). — HIMWICH, H., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **93**, 337 (1931). — RIETTI, C. T.: J. of Physiol. **77**, 92 (1932) u. a.

<sup>5</sup> STAUB, H., in Hdb. der norm. u. Pathol. Physiol., Bd. XVI, 1. Hälfte, Correl. II, 1, S. 575 ff. (1930).

<sup>6</sup> CHAIKOFF.

<sup>7</sup> CHAIKOFF, I. L., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **74**, 36 (1925).

<sup>8</sup> SASS, M.: Z. exper. Path. u. Ther. **15**, 370 (1914). — SOSKIN u. CAMPBELL. — HÉDON, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 89 (1925).

solchen Falle an einem nicht mehr unter Insulin stehenden pankreasdiabetischen Hunde den niedrigen Wert von nur 11 Vol. % gebundener Kohlensäure im Blut.

Kohlehydratzufuhr vermindert beim pankreasdiabetischen Hund die Ketokörperausscheidung nicht<sup>1</sup>.

**12. Grundumsatz.** Bei den meisten Bestimmungen des Grundumsatzes pankreasdiabetischer Hunde ergab sich eine Erhöhung<sup>2</sup>; die Steigerung überschritt selten den Wert von 30% des Normalumsatzes. Die Ursache dieser Grundumsatzsteigerung ist unbekannt.

**13. Wärmehaushalt.** Die Körpertemperatur der pankreasdiabetischen Hunde ist normal. Vor dem Tode kommen Temperatursenkungen vor<sup>3</sup>.

Über den Einfluß einer Senkung oder Erhöhung der Außentemperatur auf den Zuckerstoffwechsel des pankreasdiabetischen Hundes gehen die Angaben<sup>4</sup> auseinander. Nach LÜTHJE soll Abkühlung der Umgebung zu einer Vermehrung der Zuckerabgabe, Erwärmung zu einer Verminderung führen. Aber nach ALLARD gilt dies nur für partiell pankreasexstirpierte Hunde, während nach ihm bei völlig pankreaslosen Hunden die Außentemperatur keinen Einfluß auf die Stärke der Zuckerausscheidung hat. ALLEN fand bei niedriger Außentemperatur eine Erhöhung der Zuckerabgabe der pankreasdiabetischen Tiere. Die Abkühlung soll nach HÉDON nicht zu einer Mehraufnahme von Sauerstoff führen, d. h. nach diesem soll der mobilisierte Zucker nicht zu vermehrter Oxydation führen. Auch bei niedriger Außentemperatur wird nach ALLARD einverleibter Zucker quantitativ in den Harn ausgeschieden.

In neueren Versuchen erhielten CHAIKOFF und WEBER<sup>5</sup> andere Er-

<sup>1</sup> CHAIKOFF, I. L., u. J. WEBER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 212 (1927). — SELLE, W. A.: Ebenda 221. — Siehe auch MACLEOD, J. J. R.: Lancet **2**, 386 (1930).

<sup>2</sup> WEINTRAUD, W., u. E. LAVES: Z. physiol. Chem. **19**, 629 (1894). — FALTA, W., u. Mitarb.: Beitr. chem. Physiol. Path. **10**, 199 (1907). — LA FRANCA, S.: Z. exper. Path. u. Ther. **6**, 1 (1909). — MURLIN, J. R.: Amer. J. Physiol. **42**, 584 (1917). — Ders. u. B. KRAMER: J. of biol. Chem. **15**, 365 (1913). — HÉDON, L.: Thèse, Montpellier 1921. Arch. intern. Physiol. **29**, 175 (1927). — ENDERLEN, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **139**, 20 (1929). — HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: Pflügers Arch. **227**, 664 (1931). — CHAMBERS, W. H., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **97**, 525 (1932). — RING, G. C., u. C. W. HAMPEL: Amer. J. Physiol. **104**, 298 (1933).

<sup>3</sup> FALTA, W., u. J. L. WHITNEY: Beitr. chem. Physiol. Pathol. **11**, 204 (1908) u. a.

<sup>4</sup> LÜTHJE, H.: Verh. Kongr. inn. Med. 1905, 1907, nach ALLARD. — ALLARD, ED.: Arch. f. exper. Path. **59**, 111 (1908). — MOHR, L.: Z. exper. Path. u. Ther. **4**, 910 (1907). — HESSE, A., u. ders.: Ebenda **6**, 300 (1909). — MINKOWSKI, O.: Arch. f. exper. Path. **1908**, Suppl. 395. — ALLEN, FR. M.: Amer. J. Physiol. **54**, 425 (1920). — HÉDON, L.: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 595 (1925).

<sup>5</sup> CHAIKOFF u. WEBER, nach MACLEOD, J. J. R.: Erg. Physiol. **30**, 467 (1930).



gebnisse. Sie verglichen den Einfluß eines kalten Bades mit anschließendem Aufenthalt bei 10—13° auf die Sauerstoffaufnahme und den RQ normaler und pankreasdiabetischer Hunde. Ein erheblicher Unterschied wurde nicht gefunden; auch die pankreasdiabetischen Hunde verbrauchen während der Abkühlung mehr Sauerstoff (s. Tabelle 29).

Tabelle 29 (nach MACLEOD).

Sauerstoffaufnahme und RQ bei normalen und pankreasdiabetischen Hunden, vor und nach kaltem Bad und Aufenthalt bei 10—13°.

(Die Sauerstoffwerte wurden auf Prozente der Normalwerte umgerechnet; nur ein Teil der Versuche ist wiedergegeben.)

Links in jeder Reihe: O<sub>2</sub>-Aufnahme, rechts: RQ.

Vorher	0—30 Min.	30—60 Min. nach Beginn der Abkühlung	60—120 Min.	120—180 Min.
I. Normale Tiere.				
100	0,71	244 0,70	154 0,73	272 0,69
100	0,71	185 0,93	196 0,76	— —
100	0,69	154 0,83	176 0,86	147 0,72
100	0,70	148 0,79	174 0,71	180 0,67
II. Pankreasdiabetische Tiere.				
100	0,69	209 0,76	227 0,70	206 0,71
100	0,70	229 0,77	228 0,72	205 0,71
100	0,68	257 0,73	250 0,67	201 0,69
100	0,79	172 0,85	174 0,83	165 0,84

**14. Salzstoffwechsel.** Als Folge der Störung des Kohlehydratstoffwechsels, der Acidose und des vermehrten Eiweißzerfalles werden von pankreasdiabetischen Tieren mehr Chlorid, Phosphat und Calcium ausgeschieden. Die Tagesmenge im Harn kann auf das Doppelte ansteigen<sup>1</sup>.

Der Gehalt des Blutes an Gesamt-P, an anorganischem P und an organischem P, an Na, K, Ca, Mg und Cl ist nach der Pankreasentfernung nur wenig verändert<sup>2</sup>. HORSTERS<sup>3</sup> fand den Gehalt des Skelettmuskels des Hundes an anorganischem, organischem und gesamttem P nicht nennenswert verändert. Im Muskel der pankreaslosen Katze<sup>4</sup> war der Gehalt an Gesamt-P nicht verändert. Der Anteil des lipoiden P war vergrößert. Unter den Fraktionen des säurelöslichen P war die der Hexosemonophosphorsäure verringert.

<sup>1</sup> FALTA, W., u. J. L. WHITNEY: Beitr. chem. Physiol. Pathol. **11**, 224 (1908).

<sup>2</sup> CHAIKOFF, I. L., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol **74**, 36 (1925). — KERR, ST. E.: J. of biol. Chem. **78**, 35 (1928). — TAKEUCHI, S.: Tohoku J. exper. Med. **11**, 327 (1928).

<sup>3</sup> HORSTERS, H.: Z. exper. Med. **66**, 89 (1929).

<sup>4</sup> WESSELKINA, W. M.: Z. exper. Med. **85**, 463 (1932).

## VII. Gewinnung, chemische und physikalische Eigenschaften des Insulins.

### a) Methoden der Insulingewinnung.

Auf die zahlreichen Verfahren der Insulindarstellung soll hier nicht im einzelnen eingegangen werden. Es sei auf die Darstellung bei GREVENSTUK und LAQUEUR<sup>1</sup> verwiesen.

Hier sollen nur die wichtigsten Verfahren beschrieben werden, mit denen 1. das Insulin aus der Bauchspeicheldrüse extrahiert und 2. das Rohinsulin gereinigt wird<sup>2</sup>.

1. **Das Ziel der Extraktionsverfahren** ist, das in der Bauchspeicheldrüse vorhandene Insulin quantitativ zu entziehen und dabei möglichst viel der Ballaststoffe zurückzulassen.

Meist wird auch jetzt noch das ursprüngliche von BANTING und BEST angegebene — auch schon vor ihnen von anderen Forschern angewandte —, von COLLIP ausgearbeitete Verfahren der Extraktion der Bauchspeicheldrüse mit *saurem Alkohol* benutzt<sup>3</sup>. Es gründet sich auf die Eigenschaft des Insulins, in wasserhaltigem saurem Alkohol löslich zu sein. In saurem Alkohol ist aber die Trypsinwirkung aufgehoben. Die einzelnen Methoden der Alkoholextraktion unterscheiden sich hauptsächlich im Grade der Konzentration und der Ansäuerung des Alkohols, in der Wahl der Säuren, in der Temperatur des Extraktionsmittels und in der Dauer der Extraktion.

COLLIP empfiehlt, dem Pankreasbrei gleiche Mengen 95%igen Äthylalkohols zuzusetzen. Nach längerem Stehen wird koliert und filtriert, dem Filtrat werden 2 Volumina 95%igen Alkohols zugesetzt. Nach einigen Stunden wird filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt.

Ein besonders wirksames Extraktionsverfahren hat JEPHCOTT<sup>4</sup> angegeben:

25—30 g frisches Pankreas werden mit 75 ccm 95% Äthylalkohol, 25 ccm destilliertem Wasser und 1,5 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Extraktion erfolgt durch ständiges Schütteln im Wasserbad bei 35 bis 38° C. Nach Kolieren wird der trocken gepreßte Rückstand erneut in der

<sup>1</sup> GREVENSTUK, A., u. E. LAQUEUR: Erg. Physiol. **23**, 213 (1924).

<sup>2</sup> Siehe auch GUGGENHEIM, M.: Handb. inn. Sekr. **II**, 90 (1929).

<sup>3</sup> BANTING, F. G., C. H. BEST u. Mitarb.: Trans. roy. Soc. Canada Sect. V. **1922**, 16. — COLLIP, J. B.: J. of biol. Chem. **55**, XL (1923). — PAULESCO. — SCOTT, D. A., u. C. H. BEST: Ind. Chem. **17**, 238 (1925). — SCOTT, D. A.: J. of biol. Chem. **65**, 601 (1925). — JEPHCOTT, C. M.: Trans. roy. Soc. Canada Sect. V. **25**, 183 (1931). — BEST, C. H., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **100**, 285 (1932). — SCOTT, D. A., u. H. PARKER: Trans. roy. Soc. Canada Sect. V. **26**, 311 (1932). — GERLOUGH, T. D., u. R. W. BATES: J. of Pharmacol. **45**, 19 (1932).

<sup>4</sup> JEPHCOTT, C. M.: Trans. roy. Soc. Canada Sect. V. **25**, 183 (1931).

gleichen Weise extrahiert. Die gereinigten Filtrate werden mit Ammoniak gegen Lakmus neutralisiert, durch einen Buchner-Trichter filtriert und mit Salzsäure angesäuert bis  $p_H$  2. Der Alkohol wird im Vakuum bei 35—40° C abdestilliert. Zum biologischen Versuch wird die alkoholfreie Lösung entsprechend verdünnt. Zur Gewinnung des Insulins wird eine Aussalzung mit Ammoniumchlorid oder Kochsalz vorgenommen (vgl. weiter unten).

Die Methode liefert aus 1 kg Pankreas des Rindes 2800—3400 Einheiten.

Die Höhe der Ausbeute ist abhängig von der Konzentration des Alkohols. JEPHCOTT fand unter sonst gleichen Bedingungen mit der geschilderten Methode, wenn er 80-, 60- bzw. 40%igen Äthylalkohol (Säuregehalt = 0,312 nHCl) zur Extraktion verwandte; 2900, 3000 bzw. 2100 Einheiten pro kg.

Die Ausbeute ist stark abhängig von der Säurekonzentration<sup>1</sup>. Bei zu geringem Säurezusatz ist sie gering; zu hoher Säuregehalt zerstört das Insulin. Die optimale Konzentration liegt zwischen  $\frac{1}{8}$  bis  $\frac{1}{3}$  normal-Salzsäure oder Schwefelsäure. Von der letzteren sind höhere Konzentrationen nötig, um gleich gute Resultate zu erzielen: Z. B. erhielt JEPHCOTT folgende Werte bei Extrakten aus Rinderpankreas (75% Alkohol):

Tabelle 30 (nach JEPHCOTT).

Stärke der Säure	Einheiten/kg *
0,095 n H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1800
0,192 „ „	2200
0,394 „ „	3000
0,746 „ „	1300
0,07 n HCl	2200
0,1 „ „	2800
0,312 „ „ **	2900

\* Maus-Methode.      \*\* 80% Alkohol.

Die von DUDLEY und STARLING<sup>2</sup> vorgeschlagene Extraktion mit schwach alkalischem Alkohol (Zusatz von Natriumbicarbonat) hat sich nicht bewährt; sie gibt eine schlechtere Ausbeute<sup>3</sup>.

Aus ökonomischen Gründen hat man versucht, den Alkohol durch angesäuertes Wasser zu ersetzen<sup>4</sup>. Aber diese Methode führt zu Auszügen, deren weitere Reinigung größere Schwierigkeiten bereitet.

<sup>1</sup> BANTING, F. G., u. C. H. BEST: J. Labor. a. clin. Med. **7**, 251 (1922). — BEST, C. H., u. D. A. SCOTT: J. of biol. Chem. **57**, 709 (1923). — CLOUGH, H. D., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **55**, XXX (1923). — MURLIN, J. R., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **64**, 348 (1923). — J. of biol. Chem. **58**, 321 (1923). — VAN WILLIS: Nach GREVENSTUK u. LAQUEUR. — SAMOGYI, M. E., A. DOISY u. P. A. SHAFFER: J. of biol. Chem. **59**, XXXIII (1924); **60**, 31 (1924) u. a.

<sup>2</sup> DUDLEY, H. W., u. W. W. STARLING: Biochemic. J. **18**, 147 (1924).

<sup>3</sup> MURLIN, J. R., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **64**, 330, 348 (1923). — GREVENSTUK u. LAQUEUR.

<sup>4</sup> MURLIN, J. R., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **56**, 253 (1923); **58**, 321

2. Die **Reinigungsverfahren** bezwecken eine Entfernung der Fette und Lipide und der eiweißartigen Begleitstoffe des Insulins. Die Entfernung der Fettstoffe gelingt leicht, wenn man die nach dem Abdampfen des alkoholischen Auszuges verbliebene wässrige Lösung mit Äther oder einem anderen organischen Lösungsmittel, das Insulin nicht löst, extrahiert (BANTING, BEST und COLLIP).

Aus der fettreichen Lösung läßt sich das Insulin abscheiden, wenn man absoluten Alkohol zufügt, bis der Alkoholgehalt der wässrigen Lösung 92% übersteigt. Gewöhnlich erfolgt die weitere Reinigung des Insulins durch Aussalzen der wässrigen Lösung und Fällung im isoelektrischen Punkt, seltener durch Fällung mit Pikrinsäure, Kaliumlactat oder starker Säure, oder durch Adsorption und Elution des Insulins.

Zur *Aussalzung* wird die wässrige Lösung des Insulins nach SHAFFER und Mitarbeitern<sup>1</sup> mit Ammonsulfat halb gesättigt; auch die Sättigung mit Kochsalz fällt das Insulin aus<sup>2</sup>. Dabei hängt die Vollkommenheit der Fällung von der Reaktion der Lösung ab.

Der *isoelektrische Punkt* des gereinigten Insulins<sup>3</sup> liegt zwischen  $p_{\text{H}}5-5.4$ . Beim Rohinsulin liegt er im allgemeinen zwischen  $p_{\text{H}}4.7-5.7$ . Er hängt vom Reinheitsgrad der Lösungen, besonders von der Gegenwart von Eiweiß und von Salzen ab. Er deckt sich nicht mit dem Punkte der geringsten Löslichkeit<sup>4</sup>. Aus unreinen Lösungen fällt dabei nur wenig, manchmal gar kein Insulin aus. Auch das weitgehend gereinigte Insulin fällt nicht beim isoelektrischen Punkt.

ABEL verwandte einen Brucinacetatpuffer zur Herstellung der Wasserstoffionenkonzentration, bei der Insulin ausfällt und erhielt bei

---

(1923).—Quart. J. exper. Physiol. **1924**, Suppl. 182. — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 519 (1923). — BEST, C. H., u. J. J. R. MACLEOD: Amer. J. Physiol. **63**, 390 (1923). — J. of biol. Chem. **55**, XXIX (1923). — Ders. u. D. A. SCOTT: J. of biol. Chem. **57**, 709 (1923). — FISHER, N. F.: Amer. J. Physiol. **67**, 57 (1923).

<sup>1</sup> DOISY, E. A., M. SAMOGYI u. P. A. SHAFFER: J. of biol. Chem. **55**, XXXI (1923); **59**, XXXIII (1924); **60**, 31 (1924). — FISHER, N. F.: Amer. J. Physiol. **67**, 57 (1923). — FENGER, F., u. R. S. WILSON: J. of biol. Chem. **59**, 83 (1924).

<sup>2</sup> MURLIN, J. R., u. Mitarb.: Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Suppl. 182. — DOISY, E. A., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **55**, 31 (1923). — JEPHCOTT u. a.

<sup>3</sup> SJÖGREN, B., u. THE SWEDBERG: J. amer. chem. Soc. **53**, 2657 (1931). — HOWITT, F. O., u. E. B. R. PRIDEAUX: Proc. roy. Soc. London B. **112**, 13 (1932). — WINTERSTEINER, O., u. H. A. ABRAMSON: J. of biol. Chem. **99**, 741 (1933).

<sup>4</sup> WINTERSTEINER u. ABRAMSON. GERLOUGH u. BATES. — SAMOGYI, DOISY u. SHAFFER. — PIPER, H. A., R. S. ALLEN u. J. R. MURLIN: J. of biol. Chem. **58**, 321 (1923/24). — SHONLE, H. A., u. J. H. WALDO: Ebenda 731. — MACLEOD, J. J. R.: Physiol. Rev. **4**, 21 (1924).

der Kombination dieser Methode mit der Methode des Pyridinzusatzes, der viele Verunreinigungen aus der Lösung entfernt, krystallisiertes Insulin (siehe S. 336), wenn durch Ammoniakzugabe  $p_{\text{H}}$  auf 5,55—5,65 eingestellt worden war<sup>1</sup>.

Die Reinigung durch *Pikrinsäurefällung*<sup>2</sup> wird entweder so ausgeführt, daß das Insulin in vorgereinigten Auszügen durch Zusatz von Pikrinsäurelösung ausgefällt wird, oder daß man den Pankreasbrei unmittelbar mit Pikrinsäure vermischt, alsdann mit 70%igem Aceton extrahiert. Nach Entfernung des Acetons aus den Auszügen wird der wässrige Rückstand durch Äther gereinigt. Das Pikrat des Insulins wird durch Salzsäure zerlegt, die Pikrinsäure mit Aceton usw. entfernt, oder man entfernt sie durch Adsorption an Seide.

*Kaliumlactat* als Fällungsmittel verwandten LANGECKER und WIECHOWSKI<sup>3</sup>. Mit den Albumosen hat Insulin die Eigenschaft gemeinsam, durch Zusatz von Kaliumlactat aus wässrigen Lösungen ausgefällt zu werden.

Wenn *starke Säuren* zu neutralen Insulinlösungen zugesetzt werden, dann fällt im isoelektrischen Punkt das Insulin aus, um bei weiterem Säurezusatz wieder in Lösung zu gehen, und um bei hoher Acidität (z. B. n-HCl) erneut gefällt zu werden. Diese Fällung kann zur Reinigung des Insulins herangezogen werden<sup>4</sup>. Durch Kombination der Kaliumlactat- mit der Säuremethode der Reinigung kamen LANGECKER und WIECHOWSKI zu sehr reinen Präparaten (1 mg = 20 Einheiten).

Ob sich Sulfosalicylsäure<sup>5</sup> als Fällungsmittel eignet, wurde nicht näher untersucht.

Die erste *Adsorptionsmethode* stammt von MOLONEY und FINDLAY<sup>6</sup>. Zur Lösung des Rohinsulins wird Natriumbenzoatlösung und Salzsäure zugesetzt. Am *Benzoessäureniederschlag* ist der Hauptanteil des Insulins adsorbiert. Durch Behandeln des Niederschlags mit Äther und Wasser läßt sich das Insulin von der Benzoessäure wieder abtrennen. *Kohle* ist zum Adsorbieren des Insulins ebenfalls geeignet. Mit 85%igem Phenol

<sup>1</sup> ABEL, J. J., u. E. M. K. GEILING: J. of Pharmacol. **25**, 423 (1925). — Ders. u. Mitarb.: Ebenda **31**, 65 (1927).

<sup>2</sup> DUDLEY, H. W.: Biochemic. J. **17**, 376 (1923). — Ders. u. W. W. STARLING: Ebenda **18**, 147 (1924). — DODDS, E. C., u. F. DICKENS: Brit. J. exper. Path. **5**, 115 (1924). — SORDELLI, A., u. V. DEULOFEU: C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 743 (1923). — WERNICKE, R.: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 320 (1924).

<sup>3</sup> LANGECKER, H., u. W. WIECHOWSKI: Klin. Wschr. **1925**, 1339.

<sup>4</sup> DUDLEY, H. W.: Biochemic. J. **17**, 376 (1923). — LANGECKER u. WIECHOWSKI. — BISCHOFF, F., u. M. SAHUYN: J. of biol. Chem. **81**, 167 (1929).

<sup>5</sup> MARSHALL, P. G., u. B. P. WIESNER: Nature **127**, 630 (1931).

<sup>6</sup> MOLONEY, P. J., u. D. M. FINDLAY: J. of biol. Chem. **57**, 359 (1923). — ABEL, J. J., u. Mitarb.: J. of Pharmacol. **31**, 65 (1927).

läßt sich das Insulin von der Kohle wieder verdrängen<sup>1</sup>. Nach mehrmaliger Wiederholung der Adsorption und des Eluierens gelangt man zu sehr reinen Insulinen. Nach Adsorption an Tonerde<sup>2</sup> gelang die Elution nicht.

Nach einigen Angaben nimmt der Gehalt der Bauchspeicheldrüse an Insulin beim Lagern zu. Bult und Leber sollen Stoffe enthalten, die die Insulinabspaltung aktivieren sollen; zu diesen soll Dünndarmkinase gehören<sup>3</sup>. Auch durch die Durchspülung der Bauchspeicheldrüsengefäße mit salzsaurer Kochsalzlösung läßt sich Insulin in guter Ausbeute gewinnen<sup>4</sup>. Das derart gewonnene Insulin hat seinen isoelektrischen Punkt in weniger saurem Gebiet als das durch Extraktion gewonnene und es ist unbeständiger.

**3. Krystallisiertes Insulin.** Im Jahre 1925 gelang es J. J. ABEL und seinen Mitarbeitern<sup>5</sup> auf folgendem Wege zu einem krystallisierten Insulinpräparat zu gelangen. Zur essigsäuren Lösung von Insulinhandelspräparaten wurde Brucin hinzugefügt. Nach Pyridinzusatz fällt ein Niederschlag aus, der abzentrifugiert wird. Auf Ammoniakzusatz bildet sich ein Niederschlag, der entfernt wird. Es wird dann weiter Ammoniak zugegeben, bis  $p_H$  ungefähr 5,5 beträgt. Nun fallen beim Stehen Krystalle aus. Auch aus dem ersten Ammoniakniederschlag läßt sich noch krystallisiertes Insulin gewinnen.

Nach dem ABELschen Verfahren erhielten andere Untersucher<sup>6</sup> ebenfalls krystalliniertes Insulin von gleicher Krystallform und gleicher Wirkungsstärke. Auch bei Anwendung anderer Methoden<sup>7</sup> ist es gelungen, krystallisiertes Insulin, z. T. in anderer Krystallform<sup>8</sup>, darzustellen. Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung von Insulinkrystallen ist die Bauchspeicheldrüse der Säugetiere (Rind, Pferd, Schwein, Schaf) und das Inselgewebe der Knochenfische<sup>9</sup> mit Erfolg benutzt worden.

<sup>1</sup> DINGEMANSE, E.: Arch. f. exper. Path. **128**, Verhandl. Ber. 44, (1928). — DU VIGNEAUD, V., u. Mitarb.: J. of Pharmacol. **33**, 497 (1928).

<sup>2</sup> DIRSCHERL, W.: Z. physiol. Chem. **202**, 116 (1931).

<sup>3</sup> GLASER, E., u. G. HALPERN: Biochem. Z. **177**, 196 (1926).

<sup>4</sup> CLOUGH, H. D., u. Mitarb.: Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Supl. 28. — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 66, 67, 70 (1923). — Amer. J. Physiol. **68**, 213 (1924). — ALLEN, R. S., u. J. R. MURLIN: Ebenda **75**, 131 (1925).

<sup>5</sup> ABEL, J. J., u. Mitarb.: Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. **12**, 132 (1926). — J. of Pharmacol. **31**, 65 (1927). — DU VIGNEAUD, V., u. Mitarb.: Ebenda **32**, 367 (1928). — JENSEN, H. E., u. Mitarb.: Ebenda **36**, 115 (1929).

<sup>6</sup> FREUDENBERG, K., u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **180**, 212 (1929); **187**, 90 (1930).

<sup>7</sup> HARRINGTON, C. R., u. Mitarb.: Biochemic. J. **23**, 384, 397 (1929). — SCOTT, D. A.: J. of biol. Chem. **92**, 281 (1931). — GERLOUGH, T. D., u. R. W. BATES: J. of Pharmacol. **45**, 19 (1932).

<sup>8</sup> SCOTT, D. A.: Trans. roy. Soc. Canada **26**, 275 (1932). — GERLOUGH u. BATES.

<sup>9</sup> JENSEN u. Mitarb. — SCOTT, D. A.: J. of biol. Chem. **92**, 281 (1931).

Das Insulin ist in den lebenden Inselzellen wohl sicher nicht in freiem Zustand enthalten. Vermutlich ist es an die Protoplasmabestandteile gebunden. Das krystallinische Insulin scheint ein annähernd einheitlicher Stoff zu sein. Denn die Wirksamkeit der verschiedenen Präparate war stets die gleiche: 1 mg entspricht 25 Einheiten<sup>1</sup>. Zehnmaliges Umkrystallisieren veränderte die Wirksamkeit nicht<sup>2</sup>.

Vielleicht ist das krystallisierte Insulin noch nicht die Form, in der das Inselzellenhormon seine höchste Wirksamkeit hat. DINGEMANSE<sup>3</sup> gibt nämlich an, daß sie mit der Methode der Adsorption an Kohle und dem Eluieren mit Phenol zu einem amorphen, wenig haltbaren Insulinpräparat gelangt sei, das noch über 4mal wirksamer war, denn 1 mg hatte die Wirksamkeit von über 100 Einheiten. Aber einem Teil der Nachuntersucher war es nicht möglich, mit dem Verfahren von DINGEMANSE Insulinpräparate zu gewinnen, die stärker waren als krystallisiertes Insulin<sup>4</sup>.

Das krystallisierte Insulin ist linksdrehend; seine Dichte<sup>5</sup> beträgt 1,315. Das Röntgenspektrogramm zeigt, daß es sich nicht um echte Krystalle handelt<sup>6</sup>. Über die Größe des Molekulargewichts werden verschiedene Meinungen geäußert. Nach FREUDENBERG ist ein Mindestmolekulargewicht von ungefähr 20000 wahrscheinlich<sup>7</sup>.

Das krystallisierte Insulin enthält ungefähr 53% C, 6,8% H, 21,7% O, 15,4% N und 3,14% S<sup>8</sup>. Gleiche N- und S-Mengen enthält das Knochenfisch-Insulin, während aus Schweinepankreas dargestelltes Insulin schwefelärmer (2,7%) war. In neueren Untersuchungen fand SCOTT<sup>9</sup> folgenden Schwefelgehalt bei krystallisierten Insulinen: Rind 3,38%, Schwein 3,06 und 3,26%, Schaf 3,29%, Fisch 3,31%.

Das krystallisierte Insulin ist eine Albumose, aus der bei der hydrolytischen Spaltung folgende Aminosäuren<sup>10</sup> gewonnen wurden:

<sup>1</sup> DU VIGNEAUD, V.: J. of biol. Chem. **75**, 393 (1927). — JENSEN u. Mitarb. — PEEK, A. E. J.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1929**, 784. — FREUDENBERG, K., u. W. DIRSCHERL: Z. physiol. Chem. **180**, 212 (1929). — SCOTT. — GERLOUGH u. BATES.

<sup>2</sup> SCOTT, D. A.: J. of biol. Chem. **92**, 281 (1931).

<sup>3</sup> DINGEMANSE, E.: Arch. f. exper. Path. **128**, Verhandl. Ber. 44 (1928). — PEEK. — DIRSCHERL, W.: Z. physiol. Chem. **202**, 116 (1931).

<sup>4</sup> DU VIGNEAUD, V., u. Mitarb.: J. of Pharmacol. **33**, 497 (1928). — JENSEN, H., u. A. DE LAWDER: J. of biol. Chem. **87**, 701 (1930).

<sup>5</sup> FREUDENBERG, K.: Z. physiol. Chem. **204**, 233 (1932). — SJÖGREN, B., u. THE SVEDBERG: J. amer. chem. Soc. **53**, 2657 (1931).

<sup>6</sup> FREUDENBERG u. Mitarb. — GEORGE, W. H.: Proc. Leeds philos. literar. Soc. **1**, 412 (1929).

<sup>7</sup> FREUDENBERG u. DIRSCHERL. — SJÖGREN u. SVEDBERG. — GERLOUGH u. BATES (Lit.).

<sup>8</sup> JENSEN u. Mitarb. — FREUDENBERG u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **202**, 192 (1931).

<sup>9</sup> SCOTT, D. A.: J. of biol. Chem. **92**, 281 (1931).

<sup>10</sup> DU VIGNEAUD, V., u. Mitarb.: J. of Pharmacol. **32**, 367, 387, 397 (1928). — JENSEN, H., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **90**, 401 (1929). — Siehe auch

Cystin, Tyrosin, Arginin, Histidin, Leucin, Lysin und Glutaminsäure. 6,08% des N entfällt auf Cystin. Während die amorphen Insulinpräparate geringe Mengen von Tryptophan enthalten, ist kristallisiertes Insulin davon frei<sup>1</sup>.

Der Schwefel des kristallisierten Insulins ist, wie es zuvor schon für unreine Insuline<sup>2</sup> nachgewiesen worden war, zum großen Teil in leicht abspaltbarer Form vorhanden<sup>3</sup>. Der Hauptanteil des S entfällt auf das Cystin; aber wenn aller S als Cystin vorhanden wäre, dann müßte der Cystingehalt des Insulins ein höherer sein, nämlich 11,9%<sup>4</sup>.

Durch Einwirkenlassen von Essigsäureanhydrid läßt sich aus kristallisiertem Insulin ein *Acetylinulin*<sup>5</sup> darstellen, das nur etwa  $\frac{1}{5}$  der Insulinwirksamkeit besitzt und in dem der Schwefel noch lockerer gebunden ist. Nach dem Einwirken von n/100 NaOH wird die Acetylgruppe wieder abgespalten und das Insulin gewinnt wieder annähernd die Wirksamkeit des kristallisierten Insulins. Acetylieren bei höherer Temperatur führt zu stärkerem Wirksamkeitsverlust und erschwert die Regeneration.

#### b) Eigenschaften des Insulins.

Die Angaben über die chemischen und physikalischen Eigenschaften der verschiedenen Insulinpräparate gehen z. T. erheblich auseinander; da diese Eigenschaften vom Reinheitsgrad abhängen.

So wie das kristallisierte Insulin geben auch die genügend gereinigten amorphen Präparate keine Eiweißreaktionen<sup>6</sup>, wohl aber die Albumosenreaktionen.

Die *Löslichkeit in Wasser* ist außer vom Reinheitsgrade auch von der Reaktion und dem Salzgehalt des Lösungsmittels abhängig. Bei

FREUDENBERG, K., u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **187**, 89 (1929); **202**, 192 (1931). — JENSEN, H., u. O. WINTERSTEINER: J. of biol. Chem. **97**, 93 (1932); **98**, 281 (1932).

<sup>1</sup> ABEL u. Mitarb. — DU VIGNEAUD, V., u. Mitarb.: J. of Pharmacol. **32**, 367 (1928). — GERLOUGH, T. D., u. R. BATES: Ebenda **45**, 19 (1932).

<sup>2</sup> ABEL, J. J., u. E. M. K. GEILING: J. of Pharmacol. **25**, 425 (1925). — BRAND, E., u. M. SANDBERG: J. of biol. Chem. **70**, 381 (1926).

<sup>3</sup> DU VIGNEAUD, V.: J. of biol. Chem. **75**, 393 (1927). — FREUDENBERG, K., u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **187**, 89 (1929); **202**, 192 (1931). — JENSEN, H., u. A. DE LAWDER: Ebenda **190**, 262 (1930). — Ders. u. E. A. EVANS: Ebenda **209**, 134 (1932).

<sup>4</sup> MATTHIS, H.: Biochem. Z. **213**, 72 (1929).

<sup>5</sup> FREUDENBERG, K., u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **175**, 1 (1928); **187**, 89 (1929). — JENSEN, H., u. E. M. K. GEILING: J. of Pharmacol. **33**, 511 (1928). — JENSEN u. DE LAWDER. — Siehe auch DINGEMANSE, E.: Biochem. Z. **163**, 423 (1926). — CHARLES, A. F., u. D. A. SCOTT: Trans. roy. Soc. Canada **25**, 187 (1931).

<sup>6</sup> Z. B. BEST, C. H., u. J. J. R. MACLEOD: J. of biol. Chem. **55**, XXIX (1923). — Amer. J. Physiol. **63**, 390 (1925). — ALLEN, R. S., u. J. R. MURLIN: Ebenda **75**, 131 (1925). — KIMBALL, C. P., u. J. R. MURLIN: J. of biol. Chem. **58**, 337 (1923/24). — PIPER, H. A., u. Mitarb.: Ebenda 321 u. a.



alkalischer Reaktion ist Insulin in Wasser löslich, ebenso bei neutraler und schwach saurer Reaktion. Die meisten Präparate fallen etwa bei  $p_H$  5 aus. Bei stärker saurer Reaktion ist Insulin wieder löslich, starke Mineralsäuren fallen es dagegen wieder aus. Ein Insulin, das ALLEN und MURLIN durch Pankreasdurchspülung erhielten, war nur bei alkalischer Reaktion löslich.

In den meisten *organischen Lösungsmitteln* (absoluter Alkohol, höhere Alkohole, Aceton, Äther, Petroläther, Pyridin, Xylol, Phenol, Kresol) ist Insulin unlöslich<sup>1</sup>. Es löst sich in wasserfreiem, geschmolzenem Acetamid<sup>2</sup>.

Als *Fällungsmittel* werden verwandt: Pikrinsäure<sup>3</sup>, Phosphorwolframsäure<sup>4</sup>, Uranylacetat, Gerbsäure und solche organischen Flüssigkeiten, die mit Wasser mischbar sind und bei genügend hoher Konzentration das Insulin aus der wässrigen Lösung verdrängen.

Die *Adsorbierbarkeit*<sup>5</sup> des Insulins an Kohle, Kaolin, Benzoesäure usw. ist groß. Sie ist von der Reaktion abhängig. Die *Dialysierbarkeit*<sup>6</sup> des Insulins ist gering; auch sie ist von der Reaktion abhängig.

Die *Haltbarkeit der wässrigen Lösungen* hängt sehr vom Reinheitsgrade ab. Das DINGEMANSEsche Präparat und die kristallisierten Insuline sind weniger haltbar als unreinere Präparate.

Bei schwach *saurer* Reaktion ist die Haltbarkeit verhältnismäßig am besten<sup>7</sup>. DINGEMANSE vermißte bei einstündigem Kochen in  $n/100$  HCl einen Wirksamkeitsverlust und KROGH und HEMMINGSEN fanden nur geringe Verluste, wenn das Erhitzen bei  $p_H$  3,5—4,5 vorgenommen wurde. Höhere Aciditäten wirken zersetzungsbeschleunigend. Aber auch nach einstündigem Erhitzen bei  $100^\circ\text{C}$  mit  $n/10$  HCl ist die Wirksamkeit noch ganz oder fast ganz erhalten<sup>8</sup>. Dabei koaguliert das

<sup>1</sup> MATTILL, H. A., u. Mitarb.: Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Supl. 182.  
— KIMBALL, C. P., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 414 (1923).  
— WIDMARK, E. M. P.: Biochemic. J. **17**, 668 (1925).

<sup>2</sup> DU VIGNEAUD, V., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **94**, 233 (1931).

<sup>3</sup> Siehe S. 335 Note 2.

<sup>4</sup> KRASEL, A. R. (u. B. STUBER): Biochem. Z. **138**, 56 (1923) u. a.

<sup>5</sup> SHONLE, H. A., u. J. H. WALDO: J. of biol. Chem. **58**, 731 (1923). — DUDLEY, H. W.: Biochemic. J. **17**, 376 (1923). — DINGEMANSE, E.: Biochem. Z. **163**, 412 (1925). — MOLONEY u. FINDLAY.

<sup>6</sup> MACLEOD u. Mitarb. — MURLIN, J. R., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **58**, 321 (1923). — DINGEMANSE. — DUDLEY.

<sup>7</sup> BEST, C. H., u. J. J. R. MACLEOD: Amer. J. Physiol. **63**, 390 (1923). — DUDLEY. — PIPER u. Mitarb. — DINGEMANSE. — KROGH, A., u. A. M. HEMMINGSEN.: Biochemic. J. **22**, 1231 (1928).

<sup>8</sup> JENSEN, H., u. A. DE LAWDER: Z. physiol. Chem. **190**, 262 (1930). — Ders. u. E. A. EVANS: Ebenda **209**, 134 (1932). — FREUDENBERG, K., u. Mitarb.: Ebenda **202**, 128 (1931).

Insulin<sup>1</sup>. Bei dieser Behandlung von Insulin mit heißer verdünnter Salzsäure wird Ammoniak abgespalten, z. T. (etwa 0,5%) schon vor Abnahme der Wirksamkeit<sup>2</sup>.

Bei *alkalischer* Reaktion wird Insulin rascher zerstört<sup>3</sup>. DUDLEY fand z. B. nach 1 $\frac{1}{2}$ stündigem Aufenthalt einer mit n/10 NaOH hergestellten Insulinlösung bei 37° völlige Zerstörung; n/10 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> verminderte die Wirksamkeit bei 37° innerhalb 2 Stunden nur wenig.

Bei der Alkali-Inaktivierung des Insulins (n/30 NaOH bei 34° C in 3 Stunden) werden 0,16% Ammoniak abgespalten. Auf dieser Ammoniakabspaltung beruht nach FREUDENBERG und Mitarb. der Verlust der Wirksamkeit. Über die Bedeutung des bei der Alkaliwirkung auf das Insulin abgespaltenen Schwefels für den Verlust der biologischen Wirksamkeit gehen die Ansichten auseinander<sup>4</sup>. Nach WITZEMANN u. LIVSHIS soll die Alkaliinaktivierung z. T. reversibel sein; die Behandlung mit Säure soll die Lösung wieder wirksam machen. Nach FREUDENBERG u. Mitarb. ist die Alkaliinaktivierung irreversibel.

Bei Einwirkung von *Äthylalkohol* oder *Methylalkohol* zusammen mit *Säure*<sup>5</sup> verliert das Insulin seine Wirksamkeit. Bei krystallisierten Präparaten ist eine Wiederherstellung durch Alkalibehandlung nur z. T. möglich, während amorphe Präparate, wenn sie nicht ganz unwirksam waren, vollkommen reaktiviert werden können. Die Veränderung beruht auf einer Alkylierung. In ähnlicher Weise wirkt Diazomethan<sup>6</sup>.

Von vielen *oxydierenden und reduzierenden* Mitteln wurde festgestellt, daß sie das Insulin zerstören (Wasserstoffsperoxyd, Ozon, Jod, salpetrige Säure, Amylnitrit, Natriumamalgam, Formaldehyd, Cystein, Glutathion usw.)<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> JENSEN u. DE LAWDER. — GERLOUGH, F. D., u. R. W. BATES: J. of Pharmacol. **45**, 19 (1932).

<sup>2</sup> FREUDENBERG u. Mitarb. — JENSEN u. EVANS.

<sup>3</sup> BEST u. MACLEOD. — DUDLEY. — WEISS, ST., u. J. POGÁNY: Z. exper. Med. **50**, 786 (1926). — WITZEMANN, E. J., u. L. LIVSHIS: J. of biol. Chem. **58**, 463 (1923). — JENSEN, H., u. E. M. K. GEILING: J. of Pharmacol. **33**, 511 (1928). — JENSEN u. DE LAWDER. — JENSEN u. EVANS. — FREUDENBERG, K., u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **187**, 89 (1930); **202**, 128, 192 (1931).

<sup>4</sup> FREUDENBERG, K., u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **152**, 189 (1926); **202**, 192 (1931). — JENSEN u. DE LAWDER. — JENSEN u. EVANS.

<sup>5</sup> CARR, F. H., u. Mitarb.: Biochemic. J. **23**, 1010 (1929). — FREUDENBERG, K., u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **202**, 128 (1931). — CHARLES, A. F., u. D. A. SCOTT: J. of biol. Chem. **92**, 289 (1931). — JENSEN, H., u. E. A. EVANS: Z. physiol. Chem. **209**, 134 (1932).

<sup>6</sup> FREUDENBERG u. Mitarb.

<sup>7</sup> SHONLE, H. A., u. H. WALDO: J. of biol. Chem. **58**, 736 (1924). — DODDS, E. C., u. F. DICKENS: Brit. J. exper. Path. **5**, 117 (1924). — ALLEN, R. S., u. J. R. MURLIN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 492 (1925). — BISCHOFF, F., u. M. SAHUYN: J. of biol. Chem. **81**, 167 (1929). — ELLIS, M. M., u. E. B. NEWTON: Amer. J. Physiol. **75**, 530 (1924). — FREUDEN-

Bei der Inaktivierung des Insulins durch Benzaldehyd und o-Chlorbenzaldehyd<sup>1</sup> scheint neben der Oxydation eine Veränderung der alkalieempfindlichen Stickstoffgruppen einzutreten. Die Zerstörung durch Schwefelwasserstoff vollzieht sich unter Abspaltung von Ammoniak und ist anscheinend keine Reduktion<sup>2</sup>.

Die *Fermente* Pepsin und Trypsin mit Enterokinase machen das Insulin in saurer bzw. alkalischer Lösung rasch unwirksam<sup>3</sup>. Die Zerstörung der Wirksamkeit vollzieht sich rascher als die Spaltung. Kinasefreies Trypsin beeinflusst die Aktivität des Insulins nicht<sup>4</sup>. Nach der Ansicht von EPSTEIN und seinen Mitarbeitern soll das Insulin durch diese Fermente nicht zerstört werden, sondern der nachträgliche Zusatz von Alkali bzw. Säure soll es reaktivieren können<sup>5</sup>. Aber diese Ansicht von der Reversibilität der Pepsin- und Trypsininaktivierung wird nicht allgemein geteilt. Sicher ist, daß die energische Einwirkung der genannten Fermente das Insulin zerstört. Auch Papain und Kathepsin zerstören das Insulin<sup>6</sup>. Dagegen sind die ereptischen Fermente aus Leber und Darmschleimhaut unwirksam<sup>7</sup>.

Ob *Blut* und *Plasma* Insulin inaktivieren, wird verschieden beantwortet. Nach KARELITZ und Mitarbeiter<sup>8</sup> enthält das Plasma einen

---

BERG, K., u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **202**, 128 (1931). — DU VIGNEAUD, V., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **94**, 233 (1931). — JENSEN, H., u. Mitarb.: Ebenda **98**, 93 (1932). — CHARLES, A. F., u. D. A. SCOTT: Trans. roy. Soc. Canada **26**, 335 (1932) (Methyljodid).

<sup>1</sup> JENSEN, H., u. A. DE LAWDER: Z. physiol. Chem. **190**, 262 (1930). — FREUDENBERG u. Mitarb.

<sup>2</sup> FREUDENBERG u. Mitarb.

<sup>3</sup> BANTING, F. G., u. C. H. BEST: J. Labor. a. clin. Med. **7**, 251 (1922). — FELIX, K., u. E. WALDSCHMIDT-LEITZ: Ber. dtsh. chem. Ges. **29**, 2367 (1926). — DUDLEY. — DIRSCHERL, W.: Z. physiol. Chem. **180**, 217 (1929). — CHARLES, A. F., u. D. A. SCOTT: Trans. roy. Soc. Canada **24**, 95 (1930). — FREUDENBERG, K., u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **202**, 159 (1931). — SCHMIDT, A. A., u. K. TULJTSCHIMKAJA: Z. exper. Med. **77**, 58 (1931). — S. auch HARNED, B. K., u. TH. P. NASH: J. of biol. Chem. **97**, LI (1932).

<sup>4</sup> FELIX u. WALDSCHMIDT-LEITZ. — FREUDENBERG u. Mitarb.

<sup>5</sup> EPSTEIN, A. A., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **70**, 225 (1924). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 422 (1925). — Siehe auch: SCOTT, D. A.: J. of biol. Chem. **65**, 641 (1925). — WEISS u. POGÁNY. — BRAND, E., u. M. SANDBERG: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 428 (1925). — COLLENS, W. S.: Ebenda 367. — MACELA bei MACLEOD, J. J. R.: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin 1926. — HARTENECK, A., u. W. SCHULER: Z. physiol. Chem. **172**, 289 (1927). — CHARLES u. SCOTT.

<sup>6</sup> FREUDENBERG u. Mitarb. — SCHMIDT, A. A.: Klin. Wschr. **1930**, 1021. — Z. exper. Med. **70**, 27 (1930). — CORNELI, W.: Z. physiol. Chem. **199**, 217 (1931).

<sup>7</sup> FELIX u. WALDSCHMIDT-LEITZ. — FREUDENBERG u. Mitarb. — CORNELI.

<sup>8</sup> KARELITZ, S., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 11 (1928).

thermolabilen Stoff, der bei 37° inaktivierend wirkt; SCHMIDT<sup>1</sup> gibt an, daß das Blut das Insulin nicht zerstört, während *Gewebsbrei*, und zwar besonders Leber- und Nierenbrei, nach ihm insulinabbauende Fermente enthalten. FREUDENBERG u. Mitarbeiter<sup>2</sup> sahen bei Zugabe von 2,5 ccm Blut zu 0,4—1 Einheit Insulin keine Veränderung, während 5 ccm Blut ca. 70% der Wirksamkeit des Insulins zerstörten.

Die *ultravioletten Strahlen* zerstören das Insulin<sup>3</sup>. Bei Sauerstoffgegenwart ist die Ursache dieser Zerstörung vermutlich die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd,

Das *optische Verhalten*<sup>4</sup> des Insulins wird weitgehend durch seinen Gehalt an Tyrosin und Cystin bestimmt. Im ultravioletten Bereich von 2250 bis 3000 Å steigt die Absorption rasch an. Das Absorptionsdiagramm zeigt ein Maximum bei 2750 Å, das dem Maximum des Tyrosins entspricht. Nur ein Teil der chemischen Veränderungen, die zur Zerstörung der Wirksamkeit des Insulins führen, verändern die Absorption, so z. B. die Wirkung des Formaldehyds, des Wasserstoffsuperoxyds und der Ultraviolettbestrahlung; andere, wie die Inaktivierung durch Alkali und Säure, haben keinen Einfluß.

### VIII. Auswertung des Insulingehaltes.

Mit chemischen Untersuchungsverfahren kann man keine Anhaltspunkte für den Insulingehalt eines Inselzellextraktes gewinnen. Auch die Bestimmung des leicht abspaltbaren Schwefels, in dem manche Autoren einen für die Insulinwirkung bedeutsamen Molekülbestandteil sehen, kann nichts über die Wertigkeit eines Insulinpräparates aussagen, da keine Proportionalität zwischen Schwefelgehalt und Wirksamkeit besteht<sup>5</sup>.

Schon bald nach der Insulinentdeckung empfahlen MACLEOD, BANTING und ihre Mitarbeiter das Insulin am Tier auszuwerten; sie wählten das Kaninchen als Versuchstier und suchten an ihm die Menge des zu prüfenden Präparates auf, die nach parenteraler Einverleibung den Blutzucker innerhalb 1—3 Stunden um 50% senkte. Diese Menge wurde als 1 Einheit bezeichnet. An dieser *absoluten* Eichungsmethode wurden dann allerlei Abänderungen vorgenommen, auf die jetzt nicht mehr näher eingegangen zu werden braucht<sup>6</sup>. Die Abänderungen

<sup>1</sup> SCHMIDT. — HASAMA, B.: *Fol. jap. pharmacol.* **8**, H. 2, S. 1 (1929).

<sup>2</sup> FREUDENBERG, K., u. Mitarb.: *Z. physiol. Chem.* **202**, 159 (1931).

<sup>3</sup> ELLIS, M. M., u. E. B. NEWTON: *Amer. J. Physiol.* **75**, 530 (1924). — DEN HOED, D., u. Mitarb.: *Biochem. Z.* **205**, 144 (1929). — S. a. KÜSTER, H., u. W. EISNER: *Klin. Wschr.* **1932**, 499, 1668. — KUHN, W., u. Mitarb.: *Z. physiol. Chem.* **202**, 97 (1931).

<sup>4</sup> KUHN u. Mitarb.

<sup>5</sup> PEEK, A. E. J.: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1929**, 784.

<sup>6</sup> Siehe GREVENSTUK, A., u. E. LAQUEUR: *Erg. Physiol.* **23**, 158 (1924).

fürten zu neuen Definitionen der Insulineinheit. Überflüssigerweise wurde dann neben den bisherigen Einheiten auch noch eine klinische Einheit eingeführt, die nur  $\frac{1}{3}$  der bisherigen Einheit betrug — kurz, um 1923—24 herrschte eine starke Verwirrung.

Diese wurde durch das Eingreifen der Kommission des Hygienekomitees des Völkerbundes zur Standardisierung biologischer Produkte erfreulicherweise beseitigt<sup>1</sup>. 1923 schlug diese Kommission folgende Definition vor: 1 Einheit entspricht der Menge, die den Blutzucker eines normalen, etwa 2 kg schweren Kaninchens, das 24 Stunden vor dem Versuche gehungert hat, innerhalb von 3 Stunden auf den krampferzeugenden Schwellenwert von 0,045% erniedrigt.

Ein weiteres Verdienst der Kommission war es, daß die absolute Standardisierung später zur relativen gemacht wurde. Es wurde eine große Menge eines verhältnismäßig reinen Insulins, das DUDLEY in DALES Institut bereitet hatte, zum Standardpräparat gemacht, nachdem an 5 verschiedenen Stellen mit z. T. voneinander verschiedenen Methoden folgende Wirksamkeitswerte gefunden worden waren: für 1 mg fand das Insulinkomitee in *Toronto* 8,5, das Laboratorium von *Lilly* 8,5, das Laboratorium von *Squibb* und Söhne 8,4, das Laboratorium von *Wellcome* 8,8 und das Institute for Medical Research von *Dale* 8,8 Einheiten.

Das Standardisierungskomitee schlug 1925 vor, daß in Zukunft stets gegen dieses Standardpräparat ausgewertet werden soll. Der zu prüfende Auszug soll mit einer der noch zu schildernden Methoden auf seine Wirksamkeit geprüft werden und die Wirksamkeit soll mit der des Standardpulvers, von dem 1 mg = 8 internationalen Einheiten gleichgesetzt wird, verglichen werden.

Es wäre sehr zu begrüßen, wenn in Zukunft *alle* Angaben über Insulineinheiten stets auf dieses internationale Standardpulver bezogen würden und damit die Unsicherheit über die Einheitsbezeichnung endgültig verschwinden würde.

Der Vergleich der Wirksamkeit des zu prüfenden Präparates mit der Wirksamkeit des Standardpräparates kann an Kaninchen oder Mäusen durchgeführt werden.

Bei der Verwendung von *Kaninchen* empfiehlt es sich nicht, wie häufig vorgeschlagen wurde, das Auftreten von Krämpfen als Maß der

---

— MACLEOD, J. J. R.: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin 1926. — BANTING, F. G., u. Mitarb.: Trans. roy. Soc. Canada Sect. V, 16, 31 (1922). — Amer. J. Physiol. 62, 162 (1922). — J. of biol. Chem. 37, 709 (1923). — CLOUGH, H. D., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 66, 461 (1923). — MACLEOD, J. J. R.: Physiol. Rev. 4, 709 (1923). — Ders. u. M. D. ORR: J. Labor. clin. Med. 9, 209 (1924).

<sup>1</sup> The biological standardisation of Insulin. Publik. d. Völkerbundes. III. Health. (1926) III 7. — KNAFFL-LENZ, E.: Arch. f. exper. Path. 135, 258 (1928).

Wirkung zu nehmen, sondern die Stärke der Blutzuckersenkung. Man hat nämlich festgestellt, daß die Krämpfe nicht stets bei der gleichen Blutzuckersenkung ausbrechen. Je reiner die Präparate sind, bei um so tieferen Blutzuckerwerten treten die Krämpfe auf<sup>1</sup>.

Alle, die sich mit dem Problem der Insulinauswertung beschäftigt haben, stimmen darin überein, daß die einzelnen Tiere eine individuell *sehr* stark schwankende Empfindlichkeit gegen Insulin haben. Um die durch diese Schwankungen bedingten Fehler möglichst klein zu gestalten, d. h. um mit einem verhältnismäßig kleinen Tiermaterial auskommen zu können, muß besonders auf folgende Tatsachen Rücksicht genommen werden:

Die Kaninchen werden nicht nur etwas empfindlicher, sie reagieren auch viel gleichmäßiger auf Insulin, wenn sie nach der letzten Fütterung mit Hafer und Heu 24 Stunden gehungert haben<sup>2</sup>.

Da die zur Erreichung einer bestimmten Wirkung notwendige Insulinmenge nur innerhalb enger Grenzen dem Gewicht der Tiere annähernd proportional geht<sup>3</sup>, und da junge Tiere abnorm empfindlich sind<sup>4</sup>, müssen ausgewachsene Tiere von etwa 2 kg Gewicht verwandt werden.

Die Außentemperatur<sup>5</sup> darf nicht ungewöhnlich hoch oder tief liegen.

Gewisse Kaninchenrassen<sup>6</sup> sind ungeeignet. Die gleichen Tiere können nur dann wiederholt verwendet werden, wenn zwischen die einzelnen Versuche Pausen von etwa  $\frac{1}{2}$  bis 1 Woche eingeschoben werden. Aber niemals läßt sich genau die gleiche Reaktion beim gleichen Tier wiederholt erzielen. Ob mit der Zeit eine Angewöhnung der Tiere oder eine Empfindlichkeitssteigerung eintritt, wird verschieden beantwortet (Näheres siehe S. 353).

Die injizierte Menge eines Insulinpräparates sollte die Wirksamkeit von  $\frac{3}{4}$  internationale Einheit pro kg Körpergewicht des Kaninchens

<sup>1</sup> LAQUEUR, E., u. S. E. DE JONGH: Biochem. Z. **163**, 338 (1925). — Publikation des Völkerbundes: a. a. O.

<sup>2</sup> CLOUGH, H. D., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **66**, 461 (1923). — MC CORMICK, N. A., u. Mitarb.: J. of Physiol. **57**, 234 (1923).

<sup>3</sup> WALTERS, A. L.: Endocrinology **7**, 685 (1923). — STROSS, W., u. A. WIECHOWSKI: Klin. Wschr. **1924**, 813. — FENGER, F., u. R. S. WILSON: J. of J. of biol. Chem. **59**, 83 (1924). — Siehe auch SCOTT, E. L., u. L. B. DOTTI: Arch. int. Med. **50**, 511 (1932).

<sup>4</sup> SORDELLI, A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 744 (1923). — GONZALEZ, P., u. R. CARRASCO-FORMIGUERA: Ebenda 1237.

<sup>5</sup> Nach SSARGIN, K.: Arch. f. exper. Path. **144**, 173 (1929).

<sup>6</sup> SAHUYN, M., u. N. R. BLATHERWICK: Amer. J. Physiol. **76**, 677 (1926). — SSARGIN.

nicht überschreiten, da oberhalb dieser Menge keine Proportionalität zwischen Dosis und Wirkung mehr besteht<sup>1</sup> (siehe Abb. 54 u. 55 S. 363).

Über die Zahl der für jede Auswertung heranzuziehenden Kaninchen lassen sich keine genauen Ziffern angeben. Je mehr Tiere, um so genauer ist der Mittelwert, zumal wenn man entsprechend einem Vorschlag von MARKS und von KROGH und HEMMINGSEN die Tiere nach einem jeden Versuch austauscht, so daß jedes Tier gleich viele Einspritzungen des Standardpräparates und des zu untersuchenden Präparates erhält. KROGH und HEMMINGSEN verwenden je 5 Tiere und bestimmen den Zuckergehalt des Blutes bei jedem Tiere sechsmal in Abständen von je einer Stunde. Eine halbe Stunde nach der ersten Bestimmung erhalten 5 Tiere eine bestimmte Menge des unbekanntes Präparates, 5 Tiere das Standardpräparat injiziert. Bei der 6. Probe ist der Blutzucker ungefähr wieder auf den Ausgangswert zurückgekehrt. Als Normalwert des Blutzuckers wird das Mittel aus der 1. und der 6. Bestimmung angenommen. Die mittlere Blutzuckersenkung (Wirksamkeit) entspricht der Differenz aus dem Normalwert und dem Mittel aus der 2. bis 5. Bestimmung. Die Wertigkeit des unbekanntes Präparates ergibt sich aus dem Vergleich des Mittelwertes der Wirksamkeit bei den 5 Tieren dieser Gruppe mit dem Mittelwert der Standardgruppe. In der Regel wird das Mittel aus den Ergebnissen zweier gekreuzter Versuche als endgültiger Wert angegeben.

LAQUEUR und seine Mitarbeiter<sup>2</sup> verwenden je 6 Tiere und suchen an ihnen die Menge des Standardpräparates bzw. des zu untersuchenden Präparates auf, die den Blutzucker in  $\frac{3}{4}$  der Fälle bis auf 0,045% oder tiefer senkt. Auch sie kreuzen die Versuche.

FREUDENBERG und DIRSCHERL<sup>3</sup> injizieren je 6 Tieren 3 verschiedene Dosen des zu prüfenden Präparates und bestimmen den Blutzuckerabfall aus den Werten vor und 2 Stunden nach der Injektion. Ein Teil der Dosen muß eine Senkung auf 0,045% (= 100% Wirksamkeit) herbeiführen. Aus einer Kurve, die das Verhältnis der Dosis zur prozentualen Wirksamkeit darstellt (siehe Abb. 55 S. 363) und die aus zahlreichen Versuchen ermittelt wurde, wird die Wertigkeit des Präparates abgelesen. Für jede Untersuchungsreihe wird ein Vergleich mit dem Standardpräparat durchgeführt.

Weitere Verfahren sind in der erwähnten Veröffentlichung des Völkerbundes zu finden.

---

<sup>1</sup> MARKS, H. P.: Publikation des Völkerbundes (zit. S. 343 Note 1) S. 57. — KROGH, A., u. A. M. HEMMINGSEN: The assay of insulin on rabbits and mice. Biol. meddel. VII, 6. Kopenhagen 1928.

<sup>2</sup> DE JONGH, S. E., u. E. LAQUEUR: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 70, 2173 (1926). — Arch. néerl. Physiol. 12, 277 (1927).

<sup>3</sup> FREUDENBERG, K., u. W. DIRSCHERL: Z. physiol. Chem. 180, 212 (1929).

Weißer Mäuse<sup>1</sup> sind zur Insulinauswertung geeignet, wenn eine genügend große Zahl verwandt wird — KROGH und HEMMINGSEN verwenden je 160 Stück —, wenn die Tiere zuvor 1½ Stunden lang hungern und wenn die Außentemperatur auf dem konstanten Wert von 30° C gehalten wird. Maß der Wirkungsstärke ist das Auftreten von Koma und Krämpfen. Die Krampfdosis liegt bei *ungefähr* 1/100 Einheit. Nach MARKS<sup>2</sup> gibt diese Versuchsanordnung Resultate, die im Vergleich mit dem internationalen Standardpräparat 15—30% höher liegen als die Ergebnisse bei der Verwendung des Kaninchens.

Zwei andere Verfahren der Insulinauswertung haben sich nicht allgemein durchsetzen können. Das eine dieser Verfahren, das von ZUELZER<sup>3</sup> und EADIE und MACLEOD<sup>4</sup> vorgeschlagen wurde, beruht auf der Abschwächung der Adrenalinhyperglykämie und Glykosurie durch Insulin.

Bei dem anderen Verfahren wird an pankreasdiabetischen Hunden die Menge Insulin aufgesucht, die zur Folge hat, daß ein bestimmtes Plus an Kohlehydraten verwertet werden kann, ohne die Hyperglykämie oder Glykosurie zu verändern (= Aufsuchen des Glucoseäquivalentes, siehe S. 366).

Die Inselzellenhormon-Präparate des Handels dürfen nur dann den geschützten Namen „Insulin“ tragen, wenn die Präparate durch eines der in mehreren Staaten ehrenamtlich tätigen Insulinkomitees, die sich auf Anregung des Insulinkomitees in *Toronto* gebildet haben, klinisch auf die Richtigkeit ihres im Tierversuch festgestellten Titers überprüft worden sind.

## IX. Vorkommen des Insulins. Insulingehalt der Gewebe und Körperflüssigkeiten.

Die Angaben über die in der Gewichtseinheit der Gewebe oder Körperflüssigkeiten enthaltenen Insulinmengen gehen weit auseinander. Dies ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, daß die älteren Extraktionsverfahren mit großen Verlusten arbeiteten. Auch heute ist man wohl noch nicht imstande, das Insulin quantitativ auszuziehen. Außerdem dürften in vielen der hierher gehörenden Arbeiten die Auswertungen an zu kleinem Tiermaterial vorgenommen worden sein, also unzulässige Ergebnisse gebracht haben.

Den höchsten Gehalt an Insulin besitzen zweifellos die STANNIUSSEN

<sup>1</sup> FRASER, D. T.: J. Labor. a. clin. Med. **8**, Nr. 7 (1923). — DEPISCH, F., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1924**, 619. — GREVENSTUK u. LAQUEUR. — PUCHER, G. W.: J. of biol. Chem. **78**, LXIII (1928). — KROGH u. HEMMINGSEN. — HORSTERS, H., u. H. BRUGSCH: Z. exper. Med. **65**, 569 (1929). — LANGECKER, H., u. W. STROSS: Biochem. Z. **161**, 295 (1925). — HEMMINGSEN, A. M.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **63**, 86 (1931).

<sup>2</sup> MARKS, H. P.: Quart. J. Pharm. a. Pharmacol. **5**, 255 (1932). — Siehe auch CULHANE, K., u. Mitarb.: Biochem. J. **23**, 397 (1929). — CULHANE, K., u. G. N. GREENWOOD: J. Soc. Chem. Ind. London **51**, 259 (1932).

<sup>3</sup> ZUELZER, G.: Dtsch. med. Wschr. **1908**, 1380.

<sup>4</sup> EADIE, G. S., u. J. J. R. MACLEOD: Amer. J. Physiol. **64**, 285 (1923).



Körperchen der Knochenfische, die, wie früher erwähnt wurde, vorwiegend Inselzellengewebe und nur sehr wenig azinöses Gewebe enthalten<sup>1</sup>. Der Insulingehalt kann bis 25000, 40000, ja 80000 Einheiten pro Kilo betragen, während das Pankreas dieser Fische sehr insulinarm ist.

Unter den Säugetierorganen enthält das Pankreas das meiste Insulin<sup>2</sup>. Im einzelnen gehen aber die Angaben weit auseinander. Die meisten Untersucher nennen als Ausbeute aus 1 kg Pankreas meist die Menge von etwa 2000 Einheiten. JEPHCOTT fand 2800—3400 Einheiten, LAQUEUR erhielt bis 5000 Einheiten. Besonders reich an Insulin scheint das Pankreas der Hunde und Pferde zu sein.

Das Pankreas diabetischer Menschen<sup>3</sup> hat im Durchschnitt einen geringeren Insulingehalt als das Pankreas nichtdiabetischer Menschen; meist ist es aber nicht insulinfrei.

Das Pankreas von Hunden mit akuten Infektionskrankheiten und Fieber enthält erheblich weniger Insulin als die Bauchspeicheldrüse normaler Tiere<sup>4</sup>.

Auch fast alle anderen untersuchten Gewebe normaler Tiere und Menschen<sup>5</sup> sollen nach älteren Angaben Insulin enthalten. Nach BEST und seinen Mitarbeitern sollte z. B. in der gesamten Skelettmuskulatur zomal soviel Insulin als in der Bauchspeicheldrüse vorhanden sein.

In 100 ccm normalen *Blutes*<sup>6</sup> sollen einige Einheiten Insulin enthalten

<sup>1</sup> MACLEOD, J. J. R.: J. *metabol. Res.* **2**, 149 (1922). — Brit. med. J. **1924**, I, 45. — DUDLEY, H. W.: *Biochemic. J.* **18**, 665 (1924). — MC CORMICK, N. A., u. E. C. NOBLE: J. of *biol. Chem.* **59**, XXIX (1924). — VINCENT, SW., u. Mitarb.: *Quart. J. exper. Physiol.* **15**, 313 (1925).

<sup>2</sup> BANTING, F. G., u. C. H. BEST: J. *Labor. a. clin. Med.* **7**, 251 (1922). — BEST, C. H., u. D. A. SCOTT: J. *amer. med. Assoc.* **1923**, II, 382. — FISHER, N. F.: *Amer. J. Physiol.* **67**, 57 (1923). — BEST, C. H., u. Mitarb.: *Ebenda* **68**, 161 (1924). — CLOUGH, H. D., u. Mitarb.: *Ebenda* 213. — FENGER, F., u. R. S. WILSON: J. of *biol. Chem.* **59**, 83 (1924). — DUDLEY, H. W., u. W. W. STARLING: *Biochemic. J.* **18**, 147 (1924). — BAKER, S. L., u. Mitarb.: *Brit. J. exper. Path.* **5**, 327 (1924). — TAKEUCHI, S.: *Tohoku J. exper. Med.* **12**, 63 (1928). — GREVENSTUK u. LAQUEUR: *zit. S. 342* Note 6. — JEPHCOTT, C. M.: *Trans. roy. Soc. Canada* **25**, 183 (1931). — BEST, C. H., u. Mitarb.: *Amer. J. Physiol.* **100**, 285 (1932). — GERLOUGH, T. D., u. R. W. BATES: *J. of Pharmacol.* **45**, 19 (1932).

<sup>3</sup> POLLAK, L.: *Arch. f. exper. Path.* **116**, 15 (1926). — BRUGSCH, H.: *Z. exper. Med.* **65**, 574 (1929). — Ders. u. H. HORSTERS: *Ebenda* **66**, 143, (1929). — Siehe dagegen BEST u. Mitarb. (1932).

<sup>4</sup> MURRAY, D. W. G., u. E. T. WATERS: *Trans. roy. Soc. Canada* **26**, 169 (1932).

<sup>5</sup> BANTING u. BEST. — BEST u. SCOTT. — FISHER. — ASHBY, I. S.: *Amer. J. Physiol.* **67**, 77 (1923). — IVY, A. C., u. N. F. FISHER: *Ebenda* **67**, 445 (1924). — BRUGSCH. — Ders. u. H. HORSTERS: *Biochem. Z.* **147**, 150 (1924). — STASIAK, A.: *Ebenda* **188**, 24 (1927). — NOTHMANN, M.: *Arch. f. exper. Path.* **108**, 1 (1925). — Weitere Lit. bei GREVENSTUK u. LAQUEUR: a. a. O.

<sup>6</sup> BEST u. Mitarb. — NOTHMANN. — BRUGSCH, H., u. H. HORSTERS: *Arch. f. exper. Path.* **148**, 295 (1920). — COBET, B., u. M. NOTHMANN: *Verh. Kongr. inn. Med.* **42**, 105 (1930).

sein (nach BEST und Mitarbeiter etwa 3 Einheiten in 100 ccm Hundeblood, nach BRUGSCH und HORSTERS etwa 5 klinische Einheiten in 100 ccm Menschenblut). Das gesamte Blut eines Menschen soll nach COBET und NOTHMANN etwa 100 Einheiten, das Gesamtblut eines Hundes etwa 10 Einheiten enthalten.

Im normalen *Harn* wurde von den meisten Untersuchern<sup>1</sup> Insulin nachgewiesen. Nach COBET und NOTHMANN liegt die Insulin-Tagesausscheidung bei 15—30 klinischen Einheiten. BRUGSCH und HORSTERS fanden im Kaninchenharn weniger als 1,5 klinische Einheiten pro 100 ccm.

Daß die insulinartig wirkende Substanz der Gewebe — abgesehen von der Bauchspeicheldrüse — und der Körperflüssigkeiten tatsächlich zum größten Teil Insulin ist, wird aber neuerdings in Frage gestellt. In ausgedehnten Untersuchungen haben BEST, JEPHCOTT und SCOTT<sup>2</sup> mit der Extraktionsmethode von JEPHCOTT (siehe S. 332) diese Befunde nachgeprüft und konnten sie nicht bestätigen. Sie fanden weder im normalen noch im diabetischen tierischen Gewebe — außer im Pankreas — nachweisbare Mengen von Insulin. Im *Urin* des normalen Hundes und des Menschen konnte kein Insulin nachgewiesen werden. Auch LAWRENCE und Mitarbeiter<sup>3</sup> konnten die Befunde von BRUGSCH und HORSTERS und von PARTOS über die Insulinausscheidung nicht bestätigen.

Mit den üblichen Methoden der Insulinextraktion aus der Bauchspeicheldrüse wurden von COLLIP und anderen aus Pflanzenbestandteilen Fraktionen erhalten, die bei Kaninchen und pankreasdiabetischen Hunden den Blutzucker senkten<sup>4</sup>.

Diese „*Glucokinine*“ wurden aus Hefe, Lattich, Zwiebeln, Gras, Stroh, Kartoffeln, Reis, Heidelbeeren usw. gewonnen. Ihre Wirkungen sind von denen des Insulins verschieden; die Blutzuckersenkung stellt sich viel langsamer ein, die hypoglykämischen Symptome sind durch Zuckerdarreichung weniger sicher und rasch zu beheben, als es bei der Insulinhypoglykämie der Fall ist.

<sup>1</sup> BEST, C. H., u. D. A. SCOTT: J. amer. med. Assoc. **1923**, II, 382. — FISHER, N. F., u. B. E. NOBLE: Amer. J. Physiol. **67**, 72 (1923). — COBET, B., u. M. NOTHMANN: Verh. Kongr. inn. Med. **39**, 196 (1927). — PARTOS, A.: Pflügers Arch. **221**, 562 (1929). — BRUGSCH, H., u. H. HORSTERS: Z. exper. Med. **66**, 143 (1929). — Arch. f. exper. Path. **148**, 295 (1930).

<sup>2</sup> BEST, C. H., C. M. JEPHCOTT u. D. A. SCOTT: Amer. J. Physiol. **100**, 285 (1932). — BEST, C. H.: Wien. med. Wschr. **1932**, 1.

<sup>3</sup> LAWRENCE, R. D., u. Mitarb.: Brit. J. exper. Path. **11**, 117 (1930).

<sup>4</sup> COLLIP, J. B.: J. of biol. Chem. **56**, 513 (1923); **57**, 65 (1923); **58**, 163 (1923). — WINTER, L. B., u. W. SMITH: J. of Physiol. **57**, 100 (1922). — FUNK, C., u. H. B. CORBITT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 422 (1923). — FETZER, L. W.: J. amer. med. Assoc. **81**, 772 (1923). — BEST, C. H., u. D. A. SCOTT: J. metabol. Res. **3**, 177 (1923). — EISLER, M., u. L. PORTHEIM: Biochem. Z. **148**, 166 (1924). — EPPINGER, H., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1925**, 1870. — SHIKIMAMI, Y.: Tohoku J. exper. Med. **10**, 1 (1928). — BEST, C. H., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **100**, 285 (1932).

Es ist also zu vermuten, daß die weitere chemische Erforschung der Glucokinine ihre Nichtidentität mit dem tierischen Insulin beweisen wird.

Auch aus Muscheln, Fischeiern und anderem Tiermaterial wurden Auszüge erhalten, die den Blutzucker nach Art der Glucokinine beeinflussen<sup>1</sup>.

### X. Resorption und Schicksal des Insulins.

Das *intravenös* gegebene Insulin beginnt schon nach wenigen Minuten erkennbare Senkungen des Blutzuckers herbeizuführen. Das Maximum der Wirkung nicht tödlicher Gaben ist meist nach eineinhalb bis drei Stunden erreicht und in den folgenden 2—4 Stunden klingt die Blutzuckersenkung wieder ab. (Näheres s. S. 362.)

Insulin hat also nach Zufuhr in die Blutbahn eine verhältnismäßig flüchtige Wirkung. Es verschwindet rasch aus dem Blut<sup>2</sup>. Die langsame Infusion einer bestimmten Insulinmenge wirkt stärker auf den Blutzucker als die rasche Injektion in die Blutbahn<sup>3</sup>. Ob eine rasche *Ausscheidung durch die Nieren*<sup>4</sup> an der Flüchtigkeit der Wirkung beteiligt ist, kann nicht sicher entschieden werden. Auf der einen Seite steht nämlich die Angabe, daß beim pankreasdiabetischen Hunde das Insulin quantitativ im Harn wiederzufinden sei, auf der anderen Seite fanden BRUGSCH und HORSTERS beim Kaninchen nach 50 Einheiten intravenös eine nur sehr geringe Ausscheidung in den Harn (nach 20 bzw. 80 Minuten 0,015 klinische Einheiten pro ccm, nach 110 Minuten noch weniger), und BEST und Mitarbeiter fanden nach intravenöser Injektion von 200 Einheiten innerhalb zwei Stunden beim Hund im Verlauf der ersten Vierstundenperiode weniger als 10% im Urin. Nach den letzten Arbeiten ist es also höchst unwahrscheinlich, daß die Nieren erhebliche Mengen des im Blute kreisenden Insulins aus dem Körper entfernen. Es bleibt nachzuprüfen, ob die Angabe von LOEPER<sup>5</sup> und Mitarbeitern stimmt, daß Insulin nach der Nierenausschaltung wirklich viel stärker wirkt.

An dem raschen Verschwinden des Insulins scheint die *Leber* beteiligt zu sein. Denn in die Pfortader gespritztes Insulin wirkt schwächer als in die Jugularvene gespritztes<sup>6</sup>. Nach Anlegen einer Anastomose

<sup>1</sup> COLLIP, J. B.: J. of biol. Chem. 55, XXXIX (1923). — SHIKIMAMI.

<sup>2</sup> KEPINOW, L., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 98, 371 (1927). — HEYMANS, I. F., u. C.: Ebenda 719. — S. auch BRUGSCH, H., u. H. HORSTERS: Arch. f. exper. Path. 148, 295 (1930). — CHEVILLOT, M., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 112, 65 (1933).

<sup>3</sup> HOLM, K.: Klin. Wschr. 1926, 2157.

<sup>4</sup> FISHER, B.: J. amer. med. Assoc. 1923, 920. — BEST, C. H., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 68, 161 (1924). — BRUGSCH u. HORSTERS. — BEST, C. H., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 100, 285 (1932).

<sup>5</sup> LOEPER, M., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 99, 19 (1928). — Siehe dazu GOLDSTEIN, L. A., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 101, 166 (1932).

<sup>6</sup> ARBORELIUS, M., u. Y. ÅKERREN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)

zwischen Hohlvene und Pfortader verschwindet das Insulin langsamer aus dem Blut<sup>1</sup>.

Daß Leberbrei ein starkes insulinzerstörendes Vermögen besitzt, wurde S. 342 erwähnt. In die *Galle* wird kein Insulin ausgeschieden<sup>2</sup>.

Nach einigen Angaben soll das in die Pfortader gespritzte Insulin eine durch Glykogenabbau in der Leber bewirkte Hyperglykämie herbeiführen<sup>3</sup>. Diese Annahme ist unhaltbar, da (wie S. 364 ausgeführt) krystallisiertes Insulin keine initiale Blutzuckersteigerung macht und an der überlebend perfundierten Leber keine Glykogenolyse verursacht<sup>4</sup>.

Nach der *Einspritzung unter die Haut*<sup>5</sup> wird das Insulin rasch und vollkommen resorbiert. Denn die Wirkung auf den Blutzucker tritt nur wenig verzögert ein, und das Ausmaß der Blutzuckersenkung ist kaum geringer, nach manchen Angaben sogar größer als nach intra-venöser Einspritzung.

Die Verteilung einer Insulinmenge auf mehrere, im Abstände von 15 Minuten subcutan gespritzte Gaben hat eine stärkere Wirkung als die Injektion der vollen Menge auf einmal<sup>6</sup>.

Die *Einspritzung in die Haut* führt zu längerer Blutzuckersenkung als die Einspritzung in das Unterhautzellgewebe<sup>7</sup>. Die Ursache dieser Wirksamkeitsverlängerung ist noch unklar. Atropin soll diese Wirksamkeitssteigerung antagonistisch beeinflussen. Die *Verreibung in die Haut* hat eine sehr geringe blutzuckersenkende Wirkung<sup>8</sup>.

Von den *Schleimhäuten der Nase und der Scheide* wird nur sehr wenig Insulin resorbiert<sup>9</sup>. Besser scheint die Resorption durch die *Conjunctiva* zu

50, 35 (1927). — BÖGGILD, D. M.: Acta path. scand. (Københ.) 5, 118 (1928).

— GEBHARDT, F., u. G. FRICKE: Z. exper. Med. 67, 806 (1929).

<sup>1</sup> KEPINOW, L., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 97, 25 (1927).

<sup>2</sup> KOZUKA, K.: Tohoku J. exper. Med. 12, 514 (1929).

<sup>3</sup> BRUGSCH u. HORSTERS. — HOSKINS, M., u. F. F. SNYDER: J. of biol. Chem. 75, 147 (1927). — AUBERTIN, E., u. E. TRINQUIER: C. r. Soc. Biol. Paris 112, 583 (1933).

<sup>4</sup> NIELSEN, N. A.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 65, 305 (1933).

<sup>5</sup> BANTING, F. G., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 59, 479 (1922). — MURLIN, J. R., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 56, 253 (1923). — MC CORMICK, N. A., u. Mitarb.: J. of Physiol. 57, 234 (1923); 63, 389 (1923). — LAMERS, K. L. E.: C. r. Soc. Biol. Paris 94, 1259 (1926). — SAHUYN, M., u. N. R. BLATHERWICK: J. of biol. Chem. 79, 443 (1928) u. a.

<sup>6</sup> HOLM, K.: Klin. Wschr. 1926, 2157. — SCHMIDT, A. A.: Ebenda 1930, 1021. — S. a. BASILIOU, B., u. F. ZELL: Biochem. Z. 238, 427 (1931).

<sup>7</sup> MUELLER, E. F., u. Mitarb.: J. Labor. a. clin. Med. 9, 3 (1924). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 22, 92, 375 (1925). — BERTRAM, F.: Klin. Wschr. 1925, 1106 u. 2285. — LÉVAL, M., u. O. WALDBAUER: Dtsch. med. Wschr. 1925, 1612.

<sup>8</sup> WALLGREN, A.: Münch. med. Wschr. 1924, 10. — DE JONGH, S. E., u. Mitarb.: Biochem. Z. 163, 381 (1925). — WILKOE WITZ, K., u. F. LENUWEIT: Z. klin. Med. 122, 621 (1932).

<sup>9</sup> HORWITZ, S.: Z. klin. Med. 116, 622 (1931). — COLLENS, W. S., u. M. A. GOLDZIEHER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 756 (1932).

sein<sup>1</sup>. Wesentlich vollkommener ist die Resorption nach *intratrachealer* Applikation<sup>2</sup>.

*Intraperitoneal* injiziertes Insulin ist etwa ebenso wirksam wie subcutan gespritztes<sup>3</sup>.

Ob die *Placenta*<sup>4</sup> für Insulin durchlässig ist, wird verschieden beantwortet. In die Feten eingespritztes Insulin soll durch die Placenta in den mütterlichen Organismus übergehen<sup>5</sup>. Der Blutzucker der Mutter sinkt danach ab. Ebenso sinkt der Blutzucker der Feten ab, wenn das Muttertier Insulin bekommt<sup>6</sup>.

Die Darreichung des Insulins *in den Magen*<sup>7</sup> hat selbst dann keine oder fast keine blutzuckersenkende Wirkung, wenn sehr große Gaben verwandt werden. DE JONGH u. Mitarb. fanden z. B. beim Kaninchen 60—300 Einheiten fast wirkungslos, und am pankreaslosen Hund sahen HARNED u. NASH<sup>8</sup> nach oraler Gabe von 1000 Einheiten nur eine ganz geringe Wirkung auf die Zuckerausscheidung.

Wenn das Pankreassekret sich nicht mehr in den Darm ergießt, also das tryptische Ferment in ihm fehlt, so wird trotzdem kein unzersetztes Insulin aus dem Magendarmkanal resorbiert<sup>9</sup>. Antitrypsin<sup>10</sup> soll eine gleichzeitige Insulingabe vor der Zerstörung etwas schützen.

Auch nach der unmittelbaren Eingabe in den Dünndarm und Dick-

<sup>1</sup> CHRISTIE, C. D., u. R. F. HANZAL: J. clin. Invest. **10**, 787 (1931).

<sup>2</sup> LAQUEUR, E., u. A. GREVENSTUK: Klin. Wschr. **1923**, 1273, 2342. — ROBITSCHER, W.: Med. Klin. **1925**, 19. — MAURIAC, P., u. A. GANDY: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1524 (1925). — WILKOEWITZ, K., u. H. SCHIEBE: Z. exper. Med. **78**, 757 (1931).

<sup>3</sup> CLOUGH, H. D., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 549 (1927). — MURLIN, J. R., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **56**, 253 (1923). — HOSKINS, M., u. F. F. SNYDER: Ebenda **75**, 147 (1927). — SAHUYN, M., u. N. R. BLATHERWICK a. a. O. u. J. of biol. Chem. **77**, 459 (1928). — KATSUMA, A., u. K. KOZUKA: Tohoku J. exper. Med. **12**, 241 (1929).

<sup>4</sup> Siehe auch MARKOWITZ, J., u. S. SOSKIN: Amer. J. Physiol. **79**, 553 (1926). — NEVINNY, H., u. G. SCHRETTER: Arch. Gynäk. **140**, 397 (1930). — MACLEOD, J. J. R.: Lancet **2**, 383 (1930).

<sup>5</sup> OLOW, J.: Biochem. Z. **217**, 475 (1930). — PACK, G. T., u. D. BARBER: Amer. J. Physiol. **92**, 271 (1930). — Siehe dagegen HOSKINS, M., u. F. F. SNYDER: Anat. Rec. **35**, 23 (1927). — SCHLOSSMANN, H.: Arch. f. exper. Path. **159**, 213 (1931).

<sup>6</sup> COREY, E. L.: Physiologic. Zool. **5**, 36 (1932).

<sup>7</sup> FISHER u. NOBLE. — GIBBS, C. B. F., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 67 (1923). — HACHEN, D. S., u. C. A. MILLS: Amer. J. Physiol. **65**, 395 (1923). — DE JONGH u. Mitarb. — BANTING u. BEST. — WEISS, ST., u. J. POGÁNY: Z. exper. Med. **50**, 786 (1926). — SCOTT, D. A.: Trans. roy. Soc. Canada **26**, 287 (1932) u. a.

<sup>8</sup> HARNED, B. K., u. TH. P. NASH JR.: J. of biol. Chem. **97**, 443 (1932).

<sup>9</sup> WEISS u. POGÁNY.

<sup>10</sup> HARNED u. NASH JR.

darm<sup>1</sup> oder in den Enddarm<sup>2</sup> wird nur wenig Insulin in wirksamer Form aufgenommen. BOLLMAN u. MANN<sup>3</sup> sahen bei normalen Hunden erst eine Senkung des Blutzuckerspiegels ohne hypoglykämische Erscheinungen, wenn sie hochkonzentrierte Insulinlösungen (80 Einheiten pro ccm) und Mengen von 400—800 Einheiten unmittelbar in einzelne Dünndarmabschnitte einbrachten. Mengen von 200 Einheiten und weniger erwiesen sich nur wirksam bei Einführung in eine abgebundene Darmschlinge. Wie die Inaktivierung des Insulins durch die Mucosa geschieht, ist unbekannt. Die subseröse Injektion von 17,5 Einheiten führte zu schweren hypoglykämischen Erscheinungen. Ebenso wirkte die nach einer Stunde aus der abge bundenen Darmschlinge ausgespülte Flüssigkeit, wenn sie bei einem anderen Hunde subcutan injiziert wurde.

Mit verschiedenen Verfahren hat man versucht, das Insulin vom Magendarmkanal aus resorbierbar zu machen. Nach PIPER u. MURLIN soll der Zusatz von Natriumoleat, nach EATON u. MURLIN gleichzeitige Applikation von Natriumlactat und Natriumbicarbonat die Resorption begünstigen. Galle<sup>4</sup> oder Desoxycholsäure<sup>5</sup>-Zusatz macht das Insulin nicht resorbierbar.

Entgegen älteren Angaben ist auch der Saponin-Zusatz ohne Einfluß<sup>6</sup>. Gleiches gilt für den Alkoholzusatz<sup>7</sup> und für den Zusatz von Salzsäure<sup>8</sup>.

Der Zusatz von Serum<sup>9</sup> soll nach MURLIN das oral gegebene Insulin so weit gegen den Angriff der Darmfermente schützen, daß eine geringe Wirkung auf den Blutzucker zu erzielen ist. BOLLMAN u. MANN sahen weder durch Serumzusatz noch durch Zusatz von Zitratblut eine Verbesserung der Resorption.

Daß bei peroraler Darreichung von Phosphorwolframsäurenieder-

<sup>1</sup> FISHER, N. F.: Amer. J. Physiol. **67**, 65 (1923). — HACHEN u. MILLS. — PIPER, N. A., u. J. MURLIN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 68 (1925). — STASIAK, A.: Biochem. Z. **188**, 24 (1927). — KOLTA, E., u. J. POGÁNY: Klin. Wschr. **1929**, 937. — EATON, A. G., u. H. J. MURLIN: Amer. J. Physiol. **101**, 31 (1932); **104**, 636 (1933) u. a.

<sup>2</sup> DE JONGH, S. E., u. Mitarb.: Biochem. Z. **163**, 381 (1925). — BANTING, F. G., u. C. H. BEST: J. Labor. a. clin. Med. **7**, 251, 464 (1922).

<sup>3</sup> BOLLMAN, J. L., u. F. C. MANN: Amer. J. med. Sci. **183**, 23 (1932).

<sup>4</sup> SAMEK, G.: Z. exper. Med. **62**, 707 (1928). — BOLLMAN u. MANN.

<sup>5</sup> UMBER, F., u. M. ROSENBERG: Dtsch. med. Wschr. **1930**, 169.

<sup>6</sup> SAMEK. — DINGEMANSE, E., u. E. LAQUEUR: Arch. f. exper. Path. **126**, 31 (1927).

<sup>7</sup> WINTER, L. B.: J. of Physiol. **58**, 18 (1923/24). — BLATHERWICK, N. R., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **67**, 246 (1924). — MAXWELL, I. C., u. Mitarb.: Ebenda **70**, 351 (1924).

<sup>8</sup> BOLLMAN u. MANN.

<sup>9</sup> MURLIN, J. R.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 549 (1927). — Ders. u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **66**, 731 (1925). — Amer. J. Physiol. **83**, 147 (1927). — EATON, A. G., u. J. R. MURLIN: Amer. J. Physiol. **104**, 636 (1933).

schlag aus Insulinlösungen<sup>1</sup> eine Blutzuckersenkung erzielt werden kann, konnte nicht bestätigt werden<sup>2</sup>.

Der Zusatz von Eiweiß, Gelatine, Gummi arabicum und Cholesterin zu Insulinlösungen<sup>3</sup>, die subcutan oder intraperitoneal eingespritzt wurden, verzögert die Insulinresorption, so daß die Wirkung auf den Blutzucker länger anhält (und angeblich auch stärker ist).

Ob bei fortlaufender *Wiederholung*<sup>4</sup> der Insulineinspritzungen — ein- bis zweimal in der Woche — die Tiere empfindlicher oder resistenter werden, wird verschieden beantwortet. Vermutlich tritt bei verhältnismäßig großen Gaben und kleinen Pausen eine Empfindlichkeitssteigerung infolge der Glykogenverluste ein, während kleine Gaben zu einer Glykogenanreicherung und damit vermutlich zu einer Resistenzsteigerung führen dürften. Für das Eintreten einer Resistenzserhöhung sprechen die Versuche von AUBERTIN und MOLLARET<sup>5</sup> an Hunden, die im Stickstoffgleichgewicht waren. Unter der Insulinbehandlung wurde die Stickstoffretention größer als vor der Insulinperiode und blieb größer, wenn von 5 Einheiten an die tägliche Insulingabe von Woche zu Woche allmählich auf 30 Einheiten gesteigert wurde. Wurden jedoch nach einer insulinfreien Periode sofort 15 Einheiten gegeben, so trat eine deutliche Vermehrung der N-Ausscheidung auf (siehe Tabelle 35 S. 398).

## XI. Allgemeine Wirkungen des Insulins.

### a) Pflanzliche Organismen, wirbellose Tiere.

Ob Insulin auf den Kohlehydratstoffwechsel der niederen Organismen irgendeinen Einfluß hat, welcher zu der an Wirbeltieren auftretenden Wirkung in Beziehung gesetzt werden könnte, ist noch nicht zu entscheiden. Denn die Zahl der untersuchten Objekte ist noch klein. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen hat es den Anschein, als ob Insulin bei niederen Organismen keine Stoffwechselwirkungen hat.

<sup>1</sup> MUKHERJEE, H. N.: J. of Physiol. **70**, 183 (1930).

<sup>2</sup> LAWRENCE, R. D.: Lancet **1931**, 184. — MAUGERI, S.: Giorn. Clin. med. **1931**, 501. — MARTINI, E.: J. of Physiol. **72**, 199 (1931). — SULZBACHER, B.: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 1604.

<sup>3</sup> BERTRAM, F.: Klin. Wschr. **1925**, 1106 u. 2285. — LANGE, H., u. R. SCHOEN: Arch. f. exper. Path. **113**, 92 (1926). — REDISCH, W., u. B. M. BLOCH: Endokrinol. **1**, 241 (1928).

<sup>4</sup> CLOUGH, H. D., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **66**, 461 (1923). — DUDLEY, H. W.: Biochemic. J. **17**, 376 (1923). — WIECHOWSKI, W.: Klin. Wschr. **1924**, 1382. — STROSS, W., u. ders.: Ebenda **814**. — LANGECKER, H., u. W. STROSS: Biochem. Z. **161**, 295 (1925). — LAQUEUR, E., u. S. E. DE JONGH: Ebenda **163**, 308 (1925). — PUCHER, G. W., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 251 (1923). — BLATHERWICK, N. R., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **69**, 155 (1924); **76**, 677 (1926); **77**, 459 (1928). — WALTNER, K.: Biochem. Z. **176**, 246 (1926). — SSARGIN, K.: Arch. f. exper. Path. **144**, 173 (1929).

<sup>5</sup> AUBERTIN, E., u. J. MOLLARET: C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 177 (1932).

Die Vergärung des Zuckers durch *Hefe* wird durch einen Zusatz von Insulin nicht gefördert<sup>1</sup>, die Glykogenspeicherung wird nicht beeinflusst. Gleiches gilt für den Zuckerverbrauch von *Bakterien*<sup>2</sup>.

Dagegen soll der Zuckerverbrauch der *Paramaecien*, die in einer zuckerhaltigen Kulturflüssigkeit leben, nach Insulin vermehrt sein<sup>3</sup>.

An *Muscheln* und *Krabben* fand man keine Vermehrung des Sauerstoffverbrauches<sup>4</sup>. Mit zahlreichen Wirbellosen experimentierte HEMMINGSEN<sup>5</sup>: Insulin vermehrt nicht die Geschwindigkeit, mit der eingespritzter Zucker aus dem Blut der *Raupen* und *Krebse* verschwindet. Krämpfe treten bei Krebsen nicht auf.

#### b) Kaltblütige Wirbeltiere.

*Fische*<sup>6</sup> sind sehr wenig empfindlich gegen Insulin, längere Zeit nach der Injektion, d. h. nach einem Tag oder später, stellen sich Mattigkeit, Bewegungsstörungen und krampfartige Zuckungen ein. Der Blutzucker sinkt ab. Der Sauerstoffverbrauch steigt nach 24 bis 48 Stunden an.

Auch *Frösche*<sup>7</sup> sind wenig insulinempfindlich. Erst nach einigen Einheiten pro 100 g werden die Tiere ganz allmählich schwach, ihre Haut blaßt ab. Schließlich stellen sich nach mehreren Tagen häufig Krämpfe ein. Glukoseeinspritzung wirkt heilend. Der Blutzucker sowie der Gehalt der Muskeln an Glykogen und Zucker sinkt ab. Der respiratorische Quotient nähert sich bei absinkendem Grundumsatz der Einheit. Erhöhung der Außentemperatur begünstigt das Auftreten der Krämpfe. Ähnlich sind die Insulinwirkungen bei der *Kröte*<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> FÜRTH, O.: Biochem. Z. **150**, 265 (1924). — LAUFBERGER, V.: Z. exper. Med. **42**, 570 (1924). — DUCCESCHI, V.: Arch. di Biol. **74**, 103 (1924). — VIALE, G.: Ebenda **131**. — TRAVELLE, J. G., u. J. A. BEHRE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 478 (1924). — EULER, H. v., u. K. MYRBÄCK: Z. physiol. Chem. **150**, 1 (1925).

<sup>2</sup> MC GUIRE, G., u. K. G. FALK: J. of biol. Chem. **60**, 489 (1924). — S. a. KENDALL, A. I.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 62 (1925).

<sup>3</sup> BURGE, W. E., u. A. M. ESTER: J. metabol. Res. **7**, 183 (1926).

<sup>4</sup> COLLIP, J. B.: Amer. J. Physiol. **72**, 182 (1925).

<sup>5</sup> HEMMINGSEN, A. M.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **46**, 56 (1924).

<sup>6</sup> COLLIP, J. B.: Amer. J. Physiol. **72**, 181 (1925). — OLMSTED, J. M. D.: Amer. J. Physiol. **69**, 137 (1924). — HOUSSAY, B. A., u. C. T. RIETTI: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 27 (1924). — Mc CORMICK, N. A., u. J. J. R. MACLEOD: Proc. roy. Soc. Lond. B **98**, 1 (1925). — GRAY, I. E.: Amer. J. Physiol. **84**, 566 (1928). — Ders. u. F. G. HALL: Biol. Bull. **58**, 217 (1930).

<sup>7</sup> AZUMA, R., u. W. HARTREE: Biochemic. J. **17**, 875 (1923). — HUXLEY, J. S., u. J. F. FULTON: Nature **113**, 234 (1924). — HOUSSAY u. RIETTI. — MANN, F. C., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **68**, 115 (1924). — HEMMINGSEN. — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **203**, 439 (1924). — GABBE, E.: Arch. f. exper. Path. **105**, 128 (1924). — OLMSTED. — Ders. u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **78**, 28 (1926); **80**, 643 (1927); **84**, 610 (1928).

<sup>8</sup> OLMSTED, J. M. D.: Amer. J. Physiol. **76**, 200 (1926).



Bei *Schildkröten*<sup>1</sup>, die sehr insulinunempfindlich sind, tritt nach Tagen eine Blutzuckersenkung ein. Der respiratorische Quotient bleibt bei steigendem O<sub>2</sub>-Verbrauch unverändert.

Bei *Reptilien*<sup>2</sup> (*Caiman sclerops*) bewirken große Insulindosen eine Blutzuckersenkung, die zu psychischer Erregung und zu Krampfanfällen führt. Tödliche Gaben beenden das Leben erst nach einer Woche oder später.

#### c) Vögel<sup>3</sup>.

Auch Vögel sind verhältnismäßig wenig insulinempfindlich. Im Laufe der der Injektion folgenden Stunden sinkt der Blutzucker ab, aber nicht auf so tiefe Werte wie bei den Säugetieren. Mit Absinken des Blutzuckers stellen sich die hypoglykämischen Symptome, Muskelschwäche und Apathie, aber keine Muskelzuckungen oder Krämpfe ein. Bei Hühnern liegt während dieser hypoglykämischen Erscheinungen der Blutzucker bei erheblich höheren Werten als sie die Säugetiere im Insulinschock zeigen.

#### d) Säugetiere.

Bei *Kaninchen*<sup>4</sup> tritt als erstes äußerlich sichtbares Symptom nach der parenteralen Insulineinverleibung eine gewisse Unruhe und Übererregbarkeit auf. Auf Reize springen die Tiere wild umher, ohne auf Widerstände im Weg zu achten. Die Kiefer üben dauernde Kaubewegungen aus. Offenbar leiden die Tiere Hunger, denn die angebotene Nahrung wird begierig angenommen. Die Atmung wird beschleunigt. Später werden die Hinterbeine schlaff, so daß die Tiere Halbseitenlage einnehmen. Der Kopf kann nicht mehr ruhig gehalten werden, er schwankt dauernd. Zuerst in den Ohrmuskeln, dann auch in den übrigen quergestreiften Muskeln treten Zuckungen auf. Plötzlich bricht ein

<sup>1</sup> NOBLE, E. C., u. J. J. R. MACLEOD: J. of Physiol. **58**, 33 (1923). — MANN, F. C., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **68**, 115 (1924). — OLMSTED. — SORDELLI, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 254 (1924). — v. ISSEKUTZ, B., u. F. VÉGH: Biochem. Z. **192**, 383 (1928). — BOLDYREFF, E. B., u. J. F. STEWART: Amer. J. Physiol. **101**, 11 (1932).

<sup>2</sup> HOUSSAY u. RIETTI.

<sup>3</sup> COLLAZO, J. A., u. M. HÄNDEL: Dtsch. med. Wschr. **1923**, 1546. — BICKEL, A., u. J. A. COLLAZO: Ebenda 1408. — RIDDLE, O., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 244, 248 (1923). — Amer. J. Physiol. **68**, 461 (1924). — ABDERHALDEN u. WERTHEIMER. — SORDELLI, A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 744 (1924). — CASSIDY, G. J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **75**, 609 (1926); **76**, 189 (1926). — MARKOWITZ, J.: Trans. roy. Soc. Canada **1925**, 79. — HANAU, E. B.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 501 (1925). — CORKILL, B.: Biochemic. J. **24**, 779 (1930).

<sup>4</sup> MACLEOD, J. J. R., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **62**, 162 (1922). — Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Suppl. I. — CLOUGH, H. D., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **66**, 461 (1923). — SORDELLI, A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 744 (1923) u. a.

heftiger Krampfanfall aus. Meist äußert er sich zunächst in einem langanhaltenden Streckkrampf mit Opisthotonus und Schrei, um dann in einen komatösen Zustand mit Reflex- und Gefühllosigkeit überzugehen. Nicht selten haben die Krämpfe sofort oder nach einem tonischen Vorstadium einen klonischen Charakter; die Tiere machen dauernde Roll- oder Laufbewegungen. Nach dem Abklingen der meist 1—2 Minuten lang anhaltenden Krämpfe und nach Abnahme des nachfolgenden Koma können Versuche des Sichaufsetzens oder des Sichfortbewegens neue Krampfanfälle auslösen. Tritt in dem Krampfanfall oder kurz nach ihm der Tod ein, so werden die Skelettmuskeln ungemein rasch totenstarr. Nach nichttödlichen Insulingaben erholen sich die Tiere teils im Laufe von  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde, teils sehr langsam.

*Meerschweinchen*<sup>1</sup> zeigen fast die gleichen Erscheinungen. Sie sind etwa ebenso empfindlich wie Kaninchen.

*Ratten*<sup>2</sup> sind im allgemeinen weniger insulinempfindlich als Kaninchen, auch ist die individuelle Empfindlichkeit sehr verschieden groß. Auch bei ihnen stellt sich ein Lähmungszustand ein, der von Krämpfen durchbrochen wird.

*Mäuse*<sup>3</sup> werden 10—15 Minuten nach der Einspritzung apathisch. Plötzlich brechen tonisch-klonische Krämpfe aus. Bei hoher Außentemperatur wirken kleinere Gaben krampferregend und tödlich als bei tiefer.

*Frettchen*<sup>4</sup> sind verhältnismäßig resistent. 12—15 Einheiten einem Tier subcutan injiziert, wirken noch nicht krampferregend.

Bei *Rindern*<sup>5</sup> stehen die Lähmungserscheinungen im Vordergrunde des Krankheitsbildes.

*Schweine*<sup>6</sup> scheinen sehr empfindlich zu sein gegen Insulin.

*Schafe und Ziegen*<sup>7</sup> sind wenig insulinempfindlich. Auch sie reagieren nur selten mit Krampfanfällen.

*Hunde und Katzen*<sup>8</sup> werden ruhelos. Die Atmung wird frequenter. Vor dem Maule steht Schaum. Plötzlich brechen Krämpfe aus, die denen der insulinbehandelten Kaninchen sehr ähnlich sind.

Im Anschluß an die Krampfperiode kann sich bei Kaninchen, Mäusen usw. ein Zustand von langanhaltendem Koma einstellen. Stundenlang

<sup>1</sup> SORDELLI u. Mitarb. — GREVENSTUK, A., u. E. LAQUEUR: Erg. Physiol. **23**, 28 (1924). — SORDELLI u. Mitarb. — WINTER, L. B., u. W. SMITH: J. of Physiol. **57**, XL (1923). — GABBE, E.: Klin. Wschr. **1924**, 612. — NOBEL, E., u. R. PRIESEL: Z. exper. Med. **48**, 1 (1926) u. a.

<sup>2</sup> VOEGTLIN, C., u. Mitarb.: Publ. Health. Rep. **39**, II, 1935 (1924).

<sup>3</sup> MACLEOD. — SORDELLI u. Mitarb. — HERRING, P. T., u. Mitarb.: Biochemic. J. **18**, 1023 (1924). — HORSTERS, H., u. H. BRUGSCH: Z. exper. Med. **65**, 569 (1929) u. a.

<sup>4</sup> CORKILL, B.: Biochemic. J. **24**, 779 (1930).

<sup>5</sup> WIDMARK, E. M. P., u. O. CARLENS: Biochem. Z. **158**, 81 (1925).

<sup>6</sup> MAGEE, H. E., u. D. HARVEY: J. of Physiol. **64**, XXXI (1927).

<sup>7</sup> BODANSKY, A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 538 (1923); **21**, 46 (1923). — KUHN, R., u. H. BAUR: Z. physiol. Chem. **141**, 68 (1924). — BÜRGER, M., u. W. RÜCKERT: Ebenda **196**, 169 (1931).

<sup>8</sup> MACLEOD. — SORDELLI u. Mitarb. — BANTING u. Mitarb. u. a.

verharren die Tiere in einer „Vita minima“<sup>1</sup>: die Körpertemperatur bleibt unter 30°, die Reflexe sind bis auf den Hornhautreflex erloschen, die Atmung ist sehr flach und auf wenige Züge in der Minute eingeschränkt. Dieser Zustand ähnelt also dem der schlafenden Winterschläfer.

Bei wachen *Winterschläfern*<sup>2</sup> gelingt es tatsächlich, durch Einspritzen von Insulin künstlich einen, mehrere bis 24 Stunden lang anhaltenden Schlafzustand herbeizuführen, in dem die Tiere poikilotherm sind, sehr selten atmen und eine starke Stoffwechselsenkung zeigen.

Der *Sektionsbefund* der nach Insulinzufuhr verstorbenen Tiere ist nicht besonders typisch. Bei Kaninchen wurde häufig ein schleimiges Ödem des Unterhautzellgewebes in der Bauchgegend beobachtet, auch wenn die Injektion nicht in dieser Gegend ausgeführt wurde. Die Ödemflüssigkeit enthielt eine nicht näher untersuchte reduzierende Substanz<sup>3</sup>.

Bei Hunden fand man Ödem und perivaskuläre Blutungen im Zentralnervensystem, Hyperämie der inneren Organe sowie trübe Schwellung von Leber und Nieren<sup>4</sup>.

Das *Verhalten pankreasdiabetischer Hunde* nach der Insulinzufuhr untersuchten BANTING und BEST<sup>5</sup> in ihren ersten Insulinversuchen. Wenn den Tieren täglich genügende Insulinmengen zugeführt werden, dann verschwinden im Laufe weniger Tage alle Erscheinungen des Diabetes. Die Tiere nehmen an Gewicht zu, die Polyurie und Polyphagie nehmen ab. Befinden sich die Tiere im Coma diabeticum, dann geht dieses innerhalb weniger Stunden vorüber, sofern das Koma nicht schon stundenlang bestand.

Bei täglicher Zufuhr an sich genügend hoher Insulinmengen gelingt es aber doch nur für eine begrenzte Zeitspanne, den therapeutischen Erfolg aufrechtzuerhalten. Früher oder später stellt sich ein Ikterus ein, und etwa 1—7 Monate nach der Pankreasentfernung sterben die Tiere an den Folgen einer Fettdegeneration der Leberzellen<sup>6</sup>. Diese Fettdegeneration der Leberzellen steht aber in keinem Zusammenhang mit dem Fortfall der *inneren* Pankreassekretion. Sie läßt sich nämlich vermeiden, wenn die Tiere mit rohem Pankreas gefüttert werden.

Daß lediglich der Ausfall der äußeren Pankreassekretion, der die Bildung leberschädigender Stoffe ermöglichen könnte, für diese Erscheinungen verantwortlich zu machen ist, ist nicht wahrscheinlich. Im

<sup>1</sup> BAUR, H., u. R. KUHN: Klin. Wschr. 1924, 2248.

<sup>2</sup> LAUFBERGER, V.: Z. exper. Med. 42, 570 (1924). — DWORKIN, E., u. W. H. FINNEY: Amer. J. Physiol. 80, 75 (1927).

<sup>3</sup> BANTING, F. G., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 62, 162 (1922).

<sup>4</sup> SCHERESCHEWSKY, M. A., u. Mitarb.: Endokrinol. 5, 204 (1929).

<sup>5</sup> BANTING, F. G., u. C. H. BEST: Communic. Acad. Med. Toronto 7, II (1922). — J. Labor. a. clin. Med. 7, 251 (1922).

<sup>6</sup> ALLAN, F. N., u. Mitarb.: Brit. J. exper. Path. 5, 75 (1924).

Laboratorium von BEST<sup>1</sup> wurde festgestellt, daß statt der Zugabe von Rohpankreas auch die Zufütterung von (Eidotter-) Lecithin ausreicht, um die pankreaslosen Hunde in gutem Zustande am Leben zu erhalten. Auch moribunde Tiere werden in einen guten Allgemeinzustand gebracht. Während der Lecithinfütterung scheiden die Hunde ganz erheblich größere Mengen Zucker aus. Auch Cholingaben<sup>2</sup> verhindern die Leberverfettung.

Wenn man die Insulintherapie bei Hunden durchführt, die gleichzeitig dauernd rohes Pankreas mit der Nahrung dargereicht bekommen, dann lassen sich die pankreaslosen Hunde dauernd gesund erhalten<sup>3</sup>. HÉDON berichtet z. B. von einem Hunde, der die Pankreasentfernung bei der geschilderten Therapie fast 5 Jahre lang überlebte; er starb schließlich an den Folgen einer Niereninsuffizienz. Bei zeitweiligem Aussetzen der Insulinbehandlung traten bei diesem Tier stets in kurzer Zeit die Erscheinungen eines Coma diabeticum auf. MACLEOD berichtet von zwei Hunden, die 4 Jahre lang beobachtet wurden.

Um pankreasdiabetische Hunde dauernd am Leben zu erhalten, muß ihnen am Tage etwa  $\frac{2}{3}$ —1 Einheit Insulin pro Kilo zugeführt werden<sup>4</sup>. Bei Überdosierungen treten die oben erwähnten Schockerscheinungen auf.

#### e) Analyse des Krampfanriffspunktes.

Beim Frosche<sup>5</sup> werden die Krämpfe im Mittelhirn, verlängerten Mark oder Rückenmark ausgelöst. Denn die Großhirnentfernung ist ohne Einfluß auf die Krämpfe, während diese nach der Rückenmarkzerstörung verschwinden oder ausbleiben.

Bei Säugetieren<sup>6</sup> hebt ebenfalls die Großhirnentfernung die Insulinkrämpfe nicht auf. Die Entfernung von Labyrinth und Kleinhirn ist ohne Einfluß. Nach der Rückenmarkdurchschneidung treten die Krämpfe nur noch in den, noch im Zusammenhang mit dem Zentral-

<sup>1</sup> HERSHEY, J. M.: Amer. J. Physiol. **93** Proc., 657 (1930). — Ders. u. S. SOSKIN: Ebenda **98**, 74 (1931). — BEST, C. H., u. J. M. HERSHEY: J. of Physiol. **75**, 49 (1932).

<sup>2</sup> BEST, C. H., u. Mitarb.: J. of Physiol. **79**, 94 (1933).

<sup>3</sup> BLISS, S. W.: J. metabol. Res. **2**, 385 (1922). — HÉDON, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 920 (1924); **93**, 89 (1925); **100**, 698 (1929). — J. Physiol. et Path. gén. **25**, 1 (1927). — CHAIKOFF, I. L., J. J. R. MACLEOD u. J. MARKOWITZ: J. of biol. Chem. **63**, LXXI (1925). — IMRIE, C. G.: J. of Physiol. **67**, 264 (1929). — MACLEOD, J. J. R.: Lancet **2**, 383 (1930).

<sup>4</sup> BLISS. — CHAIKOFF, I. L., u. Mitarb. u. a.

<sup>5</sup> GABBE, E.: Arch. f. exper. Path. **105**, 208 (1925).

<sup>6</sup> KLEITMANN, N., u. R. MAGNUS: Pflügers Arch. **205**, 148 (1924). — OLMSTED, J. M. D., u. A. C. TAYLOR: Amer. J. Physiol. **77**, 69 (1926). — S. auch MOSCHINI, A.: Nach Ber. Physiol. **49**, 836 (1929).

nervensystem stehenden Muskeln auf. Also liegt offenbar der Angriff vorwiegend in der Brücke und in dem verlängerten Mark.

Die Zufuhr von *Calciumsalzen* hebt die Insulinkrämpfe auf<sup>1</sup>. Wie zu erwarten, unterdrücken auch die *Schlafmittel* und *Curare* die Insulinkrämpfe<sup>2</sup>.

Die Insulinkrämpfe stehen in Abhängigkeit vom Wasservorrat des Körpers. Bei durstenden Hunden fehlen sie, und die bei getränkten Hunden ausgebrochenen Krämpfe lassen sich durch die Einspritzung einer hyper-tonischen Lösung von Natrium arabinat für einige Zeit aufheben. Es fehlt dann die während der Krämpfe sonst auftretende Steigerung des Druckes des Liquor cerebros spinalis<sup>3</sup>.

#### f) Wesen der Insulinkrampfwirkung.

Schon bei ihren ersten Insulinversuchen erkannten die Torontoer Forscher, daß die Krämpfe irgendwie mit der gleichzeitigen Blutzucker-senkung zusammenhängen und daß sie in der Regel bei einer bestimmten Erniedrigung des Blutzuckers auftreten.

Da auch das krystallisierte Insulin sowie sehr reine Insulinpräparate, die aus dem Inselgewebe der Knochenfische gewonnen wurden, krampf-erregend wirken, sind die Krämpfe offenbar nicht die Folge von Verun-reinigungen. Doch sollen reine Insulinpräparate erst bei einem tieferen Blutzuckerwert krampferregend wirken<sup>4</sup>.

Im allgemeinen treten die Krämpfe dann auf, wenn der Blutzucker auf 0,03—0,045 % abgesunken ist<sup>5</sup>. Nicht selten wurden aber im Augen-blick des Krampfausbruches teils weit tiefere, teils wesentlich höhere Blutzuckerwerte festgestellt.

Hieraus darf nicht geschlossen werden, daß die Krämpfe nicht die Folge des Absinkens des Blutzuckers auf einen bestimmten Wert sind. Denn auf der einen Seite beziehen sich die gemessenen Blutzuckerwerte auf das arterielle Blut oder das Blut der Ohrvene oder der Jugularvene, d. h. nicht auf das Blut, welches aus jenen Teilen des Zentralnerven-systems abfließt, in denen die Krämpfe ausgelöst werden. Andererseits

<sup>1</sup> MAGENTA, M. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 249 (1924). — LAQUEUR, E., Dtsch. med. Wschr. **1925**, 178.

<sup>2</sup> PAGE, J. H.: J. Labor. a. clin. Med. **9**, 194 (1923). — ISHIGAMI, J.: Fol. jap. pharmacol. **6**, 403 (1928). — HORSTERS, H., u. W. BRUGSCH: Arch. f. exper. Path. **147**, 193 (1930). — JACKSON, E. L.: J. of Pharmacol. **43**, 277 (1931).

<sup>3</sup> DRABKIN, D. L., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 369 (1925). — Amer. J. Physiol. **83**, 136 (1926). — J. of biol. Chem. **87**, III (1930).

<sup>4</sup> DE JONGH, S. E., u. E. LAQUEUR: Arch. néerl. Physiol. **11**, 154 (1926).

<sup>5</sup> BANTING u. Mitarb. — MACLEOD. — CLOUGH u. Mitarb. — Mc CORMICK, N. A., u. Mitarb.: J. of Physiol. **57**, 234 (1923). — GREVENSTUK u. LAQUEUR. — PUTTER, E.: Klin. Wschr. **1924**, 2239. — LANGECKER, H., u. W. STROSS: Biochem. Z. **161**, 295 (1925). — HÁRI, P.: Ebenda **156**, 86 (1925). — DEPISCH, F., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1924**, 619. — LAUFBERGER, V.: Z. exper. Med. **42**, 570 (1924). — SAHUYN, M., u. N. R. BLATHERWICK: Amer. J. Physiol. **76**, 677 (1926) u. a.

darf nicht übersehen werden, daß der Ausdruck 0,03% Blutzucker usw. ganz unkorrekt ist, daß es vielmehr richtig heißen müßte: Die Summe der reduzierenden Stoffe, die mit der bei der Analyse verwandten reduzierbaren Substanz wie Traubenzucker reagieren, entspricht einer Menge von 0,03% usw. Traubenzucker. Zweifellos ist aber Traubenzucker keineswegs der einzige reduzierende Stoff des Blutes. Welchem Betrag von Traubenzucker die anderen reduzierenden Stoffe des Blutes entsprechen, wird verschieden beantwortet. SJOLLEMA<sup>1</sup> nimmt z. B. an, daß nur 70% der Gesamtreduktion auf Traubenzucker entfällt; nach ISAAC und SIEGEL<sup>2</sup> sollen dagegen nur 7—10% auf die sonstigen reduzierenden Stoffe entfallen.

Nach SAHUYN und BLATHERWICK<sup>3</sup> soll zur Zeit des Krampfeintrittes tatsächlich aller Traubenzucker des Blutes verschwunden sein. Denn nach ihnen und SOMOGYI<sup>4</sup> entfällt die dem Wert von etwa 0,03% Traubenzucker entsprechende Menge auf die anderen reduzierenden Substanzen des Blutes.

Auf welche Weise der Zuckermangel zum Krampfausbruch führt, ist unbekannt. Wahrscheinlich handelt es sich um die Folge eines Versiegens der Oxydationen in den Zellen des Zentralnervensystems infolge Mangels an verbrennbarem Material<sup>5</sup>. Daß irgendwelche krampferregenden Stoffe gebildet werden<sup>6</sup> — FISCHLER denkt an das Methylglyoxal —, ist reine Hypothese. Es gelang nicht, ein Krampfgift im Blute der vergifteten Tiere eindeutig nachzuweisen<sup>7</sup>.

Erschwert man die Oxydationen durch Sauerstoffmangel, so wird das Ausbrechen der Krämpfe begünstigt. Sauerstoffzufuhr läßt die so ausgelösten Krämpfe wieder verschwinden<sup>8</sup>.

Für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Hypoglykämie und Krampfausbruch spricht vor allem die Tatsache, daß die Zufuhr von Traubenzucker die Krämpfe sowie das hypoglykämische Koma zum Verschwinden bringt. Wenn der Traubenzucker intravenös eingespritzt wird, dann werden schon innerhalb der ersten halben Minute alle Erscheinungen aufgehoben. Nach subcutaner Einspritzung ist das Tier innerhalb von wenigen Minuten wieder normal. Wenn die hypoglykämischen Symptome lange bestanden haben, dann gelingt die Rettung

<sup>1</sup> SJOLLEMA, nach ISAAC u. SIEGEL.

<sup>2</sup> ISAAC, S., u. R. SIEGEL: Handb. norm. path. Physiol. 5, 469 (1928).

<sup>3</sup> SAHUYN u. BLATHERWICK zit. S. 359 Note 5.

<sup>4</sup> SOMOGYI, S., J. of biol. Chem. 75, 33 (1927); 90, 725 (1931). — Siehe auch FUJITA, A., u. D. ARVATAKE: Biochem. Z. 242, 43 (1931).

<sup>5</sup> MACLEOD, J. J. R.: Physiologic. Rev. 4, 21 (1924).

<sup>6</sup> NOBLE, E. C., u. J. J. R. MACLEOD: Amer. J. Physiol. 64, 547 (1924). — FISCHLER, F.: Dtsch. med. Wschr. 1927, 598.

<sup>7</sup> HASAMA, B.: Fol. jap. pharmacol. 8, 1 (1928).

<sup>8</sup> NECHKOWITCH, M.: C. r. Soc. Biol. Paris 94, 683 (1926).

der Tiere häufig nicht mehr. Ebenso können nach sehr großen Insulinmengen die Tiere nicht mit Sicherheit gerettet werden. Nach anfänglicher Erholung gehen sie trotz neuer Zuckerezufuhr schließlich zugrunde.

Aus stoffwechselphysiologischem Interesse heraus hat man zahlreiche Stoffe auf ihre den Insulinschock beseitigende Wirkung untersucht<sup>1</sup>. Unter allen geprüften Zuckern wirkt *Dextrose* am sichersten und schnellsten. Von ihr genügen die kleinsten Mengen (1—2 g pro Kilo). Gut wirksam ist auch die Hexose *Mannose*, während die Hexosen *Fructose* (*Lävulose*) und *Galaktose* nach den meisten Angaben eine wesentlich geringere schockbeseitigende Wirkung besitzen. Unter den Hexosenabkömmlingen ist *Glukosan* unwirksam, *Mannit* schwach wirksam. Das Natriumsalz des *Fructose-Diphosphorsäureesters*<sup>2</sup> erwies sich auffallenderweise ebenfalls als unwirksam.

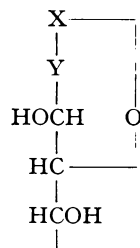
*Tetramethyl-* und *Trimethylglukose* sind unwirksam; *Tetraacetylfructose* ist sehr schwach wirksam.

Unter den Disacchariden erwiesen sich als gut oder mäßig gut wirksam die *Maltose*, *Lactose*, *Saccharose*, *Trehalose* und *Sucrose* (= Rohrzucker). Einige Untersucher bezeichnen aber dieses oder jenes Disaccharid schon als unwirksam, demnach sind sie der Dextrose weit unterlegen.

Unter den Polysacchariden entfalten lösliche *Stärke* und *Glykogen* eine gewisse krampfaufhebende Wirkung<sup>3</sup>. *Inulin* ist unwirksam. Unwirksam sind die Pentosen *Arabinose*, *Xylose*, *Rhamnose*.

Nach HERRING und seinen Mitarbeitern sind die Zucker mit obiger Struktur gut wirksam.

Bei Warmblütern, deren Leber aus dem Körper herausgenommen wurde, sinkt bekanntlich der Blutzucker im Laufe einiger Stunden ab, und es stellt sich dann ein hypoglykämischer Schockzustand ein, der durch die Zufuhr von Dextrose vorübergehend behoben werden kann. Man hat zahlreiche



X und Y bedeutet reduzierende Gruppen.

<sup>1</sup> MACLEOD, J. J. R.: Quart. J. exper. Physiol. 1923, Suppl. 1. — NOBLE, E. C., u. J. J. R. MACLEOD: Amer. J. Physiol. 64, 547 (1923). — CAMPBELL, W. R., u. A. A. FLETCHER: J. amer. med. Assoc. 1923, 1641. — MOSCHINI, A., Arch. di Biol. 74, 126 (1924). — HERRING, P. T., u. Mitarb.: Biochemic. J. 18, 1023 (1924). — VOEGTLIN, C., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 71, 574 (1924/25). — REEVES, H. G., u. J. A. HEWITT: J. of Physiol. 61, XXXV (1926). — CAMPBELL, W. R., u. J. HEPBURN: J. of biol. Chem. 68, 575 (1926). — CASSIDY, G. J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 77, 211 (1926). — LEVENE, P. A., u. J. G. BLANCO: J. of biol. Chem. 18, 1023 (1928). — LOEB, R. F., u. Mitarb.: An. internat. Med. 48, 70 (1931). — MOSCHINI, A.: C. r. Soc. Biol. Paris 108, 270 (1931). — ROE, J. H., u. A. S. SCHWARTZMAN: J. of biol. Chem. 96, 717 (1932).

<sup>2</sup> FORRAI, E.: Biochem. Z. 189, 150 (1927).

<sup>3</sup> DE JONGH, S. E., u. E. LAQUEUR: Biochem. Z. 163, 403 (1925).

Kohlehydrate auf diese schockbeseitigende Wirkung geprüft, und dabei gefunden<sup>1</sup>, daß nur einige von denen, die den Insulinschock günstig beeinflussen, auch den leberlosen Tieren helfen können. Es sind dies die *Galaktose*, die *Mannose*, die *Maltose*, das *Glykogen*, während unter den oben erwähnten, bei Insulinschock wirksamen Kohlehydraten die Lävulose, Saccharose und Laktose unwirksam waren. Vermutlich werden diese also in der Leber derart verändert, daß sie zur Beseitigung des Insulinschocks geeignet werden. Für die Lävulose wurde nachgewiesen, daß die Umwandlung in Dextrose auch noch am leberlosen, nicht mehr dagegen am vollständig eviscerierten Tiere erfolgt<sup>2</sup>.

*Dihydroxyaceton* beseitigt die Insulinkrämpfe sehr gut. Es ist anzunehmen, daß es in der Leber in Dextrose umgewandelt wird. Gleiches gilt für das ebenfalls wirksame *Glycerin*. *Glycerinaldehyd* ist unwirksam.

*Alanin* erwies sich als wirksam. Auch bei diesem Stoff muß eine Umwandlung in Zucker angenommen werden, die die Leber vornimmt. *Glycin* und *Glutaminsäure* waren dagegen unwirksam.

Über den Einfluß des *Adrenalins* und der *Hinterlappenauszüge* auf die hypoglykämischen Insulinsymptome siehe S. 427 u. 441. *Ephedrin* hat entsprechend seiner schwachen zuckermobilisierenden Wirkung einen nur geringen antagonistischen Einfluß<sup>3</sup>.

## XII. Störungen des Stoffwechsels nach Insulin.

### A. Blut- und Gewebszucker.

Über das Verhalten des Blutzuckers der kaltblütigen Wirbeltiere und der Vögel nach Insulinzufuhr siehe S. 354 u. 355.

Bei *Kaninchen*<sup>4</sup> beginnt wenige Minuten nach der intravenösen und etwas später nach sonstiger parenteraler Einspritzung von Insulin der Blutzucker zu sinken. Der abfallende Teil der Blutzuckerkurve verläuft in seiner Steilheit ziemlich unabhängig von der Insulinmenge. Nach etwa 1—2 Stunden, manchmal auch erst später, ist der tiefste Punkt der Blutzuckersenkung erreicht. Mit einer individuell sehr verschiedenen Geschwindigkeit steigt er alsdann wieder an, sofern die Senkung nicht so stark war, daß Krämpfe ausgelöst wurden. Etwa 4—7 Stunden nach der Einspritzung ist der Ausgangsblutzuckerwert wieder erreicht, wenn mittlere Gaben einverleibt wurden.

Die Beziehungen zwischen dargereicherter Insulinmenge und Stärke der Blutzuckersenkung sind wiederholt untersucht worden (Abb. 54 u. 55).

<sup>1</sup> MANN, F. C., u. TH. B. MAGATH: Erg. Physiol. 23, 212 (1924).

<sup>2</sup> BOLLMAN, J. L., u. F. C. MANN: Amer. J. Physiol. 96, 683 (1931).

<sup>3</sup> LEYKO, E., u. G. MÉHES: J. of Physiol. 68, 247 (1929). — ROJO, D. J.: Rev. Fac. Ciencias quim. 7, 1 (1930). — BREMS, A., u. CAI HOLTEN: Acta med. scand. (Stockh.) 74, 495 (1931).

<sup>4</sup> BANTING, F. G., u. C. H. BEST: J. Labor. clin. Invest. 7, 251 (1922). — McCORMICK, N. A., J. J. R. MACLEOD u. Mitarb.: J. of Physiol. 57, 234 (1923) u. a.



Nach LAQUEUR und DE JONGH<sup>1</sup> nimmt die Blutzuckersenkung mit Erhöhung der Insulinmenge anfangs stark, später weniger zu. Ähnliche Beziehungen fanden auch MARKS<sup>2</sup> sowie FREUDENBERG und DIRSCHERL<sup>3</sup>, deren Zahlen Mittelwerte aus sehr zahlreichen Einzelversuchen sind.

Wie bei Kaninchen, so bestehen auch bei *Hunden* und *Katzen*<sup>4</sup> erhebliche individuelle Unterschiede in der Reaktion des Blutzuckers auf Insulinzufuhr. Die absolute Empfindlichkeit scheint eine geringere zu sein als bei Kaninchen. Um den Blutzucker um 50% zu senken, mußte BERTRAM<sup>5</sup> beim Hunde 5,7 Einheiten pro Kilo geben, während beim Kaninchen hierfür 0,8 Einheiten pro Kilo genügen. Der Abfall

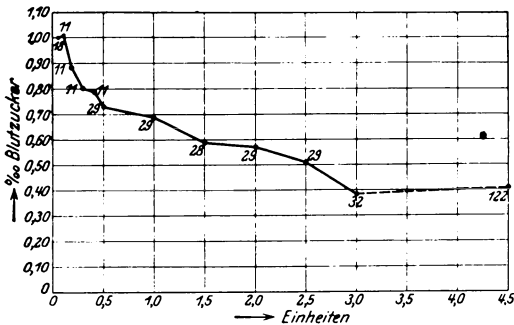


Abb. 54. Kaninchen. Wirkung des Insulins auf den Blutzucker nach subcutaner Injektion. Beziehung zwischen Insulindosis und Intensität der Wirkung. (Die Ziffern an den Kurvenpunkten bezeichnen die Anzahl der Versuche, deren Mittelwert den betreffenden Kurvenpunkt ergeben hat. 1 Einheit =  $\frac{1}{10}$  der Dosis, welche bei 75% der 2 kg schweren Kaninchen den Blutzucker auf 45 mg % senkt.) (Laqueur und de Jongh.)

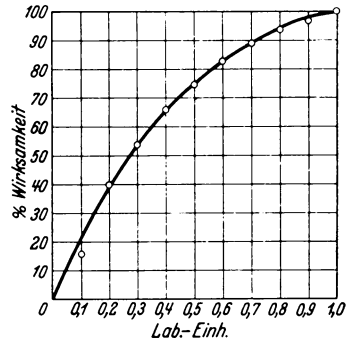


Abb. 55. Kaninchen. Blutzuckersenkung. Beziehung zwischen Insulindosis und Wirksamkeit. (100% Wirksamkeit = Senkung des Blutzuckers vom Ausgangswert auf 45 mg %. Lab.-Einh. = Laboratoriumseinheit/Tier.) (Nach Freudenberg und Dirscherl.)

des Blutzuckers verläuft nicht so steil wie bei Kaninchen, und das Minimum stellt sich, oft nach vorübergehender Wiedererhöhung des Blutzuckers, häufig erst nach 4—5 Stunden ein.

Mit dem Blutzucker sinkt auch der *Zucker des Liquor cerebrospinalis*<sup>6</sup> und der Lymph des Ductus thoracicus<sup>7</sup> ab. Ebenso nimmt der *Zucker-*

<sup>1</sup> LAQUEUR, E., u. S. E. DE JONGH: Biochem. Z. **163**, 344 (1925). — Siehe dagegen auch DE JONGH, S. E.: Biochemic. J. **18**, 833 (1924).

<sup>2</sup> MARKS, H. P.: Publ. League Nat. C. H. **398**, 57 (1926). — Siehe auch CLARK, A. J.: The Mode of Action of Drugs on Cells. London 1933, S. 211.

<sup>3</sup> FREUDENBERG, K., u. W. DIRSCHERL: Z. physiol. Chem. **175**, 1 (1928); **180**, 212 (1929).

<sup>4</sup> Siehe bei MACLEOD, J. J. R.: Kohlehydratstoffwechsel u. Insulin. Berlin 1926, S. 276. — KÉPINOV, L., u. S. LEDEBT: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 16 (1925).

<sup>5</sup> BERTRAM, nach BORNSTEIN, A., u. H. VÖLKER: Biochem. Z. **209**, 163 (1929).

<sup>6</sup> KASAHARA, M., u. E. UETANI: J. of biol. Chem. **59**, 433 (1924). — CAHANE, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 111 (1932).

<sup>7</sup> SATOH, H.: Tohoku J. exper. Med. **13**, 31 (1929).

gehalt der Leber<sup>1</sup>, des Herzmuskels<sup>2</sup>, des Gehirnes<sup>3</sup> und der Skelettmuskeln<sup>4</sup> ab. In letzteren ist die Abnahme eine geringere als im Blute<sup>5</sup>. Auch in der Leber sank nach MOLITOR und POLLAK der Zuckergehalt weniger stark ab als im Leberblut. Sie fanden z. B. beim Hund nach Insulin, während der Zuckergehalt des Leberblutes von 109 auf 61 auf 35 mg % abfiel, nur eine Abnahme des Leberzuckers von 72 auf 62 auf 46 mg %.

Bei der Bestimmung des gesamten im Körper insulinvergifteter Tiere enthaltenen Zuckers fand man ebenfalls eine erhebliche Senkung<sup>6</sup>. MAC GRATH unter LESSER fand z. B. bei 12 hungernden Mäusen durchschnittlich 54 mg Glucose pro 100 g Tier, während bei 12 Tieren, die 1/2 Stunde zuvor 0,09 Einheiten Insulin intraperitoneal erhalten hatten, im Durchschnitt nur 26 mg pro 100 g gefunden wurden.

Von einigen Untersuchern wurde berichtet, daß nach der Einspritzung von Insulin zunächst eine, in ihrer Stärke von der Höhe des Glykogenvorrates der Leber abhängige *Blutzucker vermehrung* auftritt<sup>7</sup>. Wenn mit derart wirkenden Insulinpräparaten die Einspritzungen in kurzen Abständen wiederholt wurden, konnte der Blutzucker allmählich auf solche Höhen getrieben werden, daß eine Glykosurie auftrat.

Da aber nach neueren Feststellungen das kristallisierte Insulin diese initiale blutzucker vermehrende Wirkung nicht hat, sondern eine reine blutzuckersenkende Wirkung besitzt<sup>8</sup>, handelt es sich bei den in jenen Ver-

<sup>1</sup> CORI, C. F., u. Mitarb.: J. of Pharmacol. 21, 377 (1923). — TAKAHASHI, K.: Biochem. Z. 154, 444 (1924). — CORI, C. F., u. H. L. GOLTZ: Amer. J. Physiol. 72, 256 (1925). — EADIE, G. T., u. Mitarb.: Ebenda 72, 614 (1925). — MOLITOR, H., u. L. POLLAK: Arch. f. exper. Path. 162, 488 (1931).

<sup>2</sup> CRUCKSHANK, E. W. H., u. SH. PROSAD: Nach Ber. Physiol. 49, 505 (1929).

<sup>3</sup> TAKAHASHI. — HOLMES, B. E., u. E. G. HOLMES: Biochemic. J. 19, 492 (1925).

<sup>4</sup> TAKAHASHI. — EADIE u. Mitarb. — HETÉNYI, G.: Z. exper. Med. 45, 439 (1925). — MÜLLER, E.: Biochem. Z. 175, 491 (1926). — BEST, C. H., u. Mitarb.: Proc. roy. Soc. Lond. 100, 55 (1926). — STAUB u. FRÖHLICH: Nach STAUB, H.: Insulin, 2. Aufl. Berlin 1925. — HANDOVSKY, H.: Arch. f. exper. Path. 134, 324 (1928). — SANCHEZ CUENZA: nach E. J. LESSER: Arch. f. exper. Path. 128, Verh. Ber. 28 (1928). — SIEGEL, R.: Klin. Wschr. 1929, 1655

<sup>5</sup> CUENZA, B. S.: Biochem. Z. 190, 1 (1927).

<sup>6</sup> CORI, C. F., u. G. T. CORI: J. of biol. Chem. 76, 755 (1927). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 66 (1927); 26, 432 (1929). — Biochem. Z. 206, 39 (1929). — BISSINGER, E., E. J. LESSER u. K. ZIPF: Klin. Wschr. 1923, 2233. — LESSER, E. J., u. R. AMMON: Biochem. Z. 202, 294 (1928). — BISSINGER, E., u. E. J. LESSER: Ebenda 168, 398 (1926). — LESSER, E. J.: Arch. f. exper. Path. 128, Verh. Ber. 28 (1928). — Mc GRATH nach LESSER.

<sup>7</sup> WICHELS, P., u. H. LAUBER: Klin. Wschr. 1929, 2146. — JONESCO, D., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 102, 167 (1929). — BÜRGER, M., u. H. KRAMER: Z. exper. Med. 65, 487 (1929). — GEILING, E. M. K., u. A. M. DE LAWDER: J. of Pharmacol. 39, 369 (1930) u. a.

<sup>8</sup> GEILING u. DE LAWDER. — DIRSCHERL, W.: Z. physiol. Chem. 202,

suchen verwendeten Insulinpräparaten um einen Gehalt an unspezifischen, zuckermobilisierenden Stoffen unbekannter Art.

Um den *Blutzucker der pankreasdiabetischen Hunde*<sup>1</sup> durch Insulin zu senken, genügen kleinere Mengen, als sie zur gleichen prozentualen Erniedrigung bei normalen Tieren notwendig sind. Nach KÉPINOV und LEDEBT braucht z. B. ein normaler Hund zur Blutzuckersenkung um 40% etwa 0,5—0,7 Einheiten pro Kilo, der pankreasdiabetische Hund dagegen nur etwa 0,066 Einheiten pro Kilo. Nach HOLM läßt eine intravenöse Dauerinfusion von  $\frac{1}{40}$  Einheit pro Kilo und Stunde den Blutzucker normaler Hunde noch unbeeinflußt, während sie beim pankreasdiabetischen Hund den Blutzucker auf den Normalwert senkt und auf ihm erhält.

Auch bei fast allen anderen bisher untersuchten Formen der experimentell erzeugten Hyperglykämie<sup>2</sup> wirkt Insulin blutzuckersenkend und gegebenen Falles glykosuriebesitzend, so bei der *Zuckerstichhyperglykämie*, bei der *Erstickungs-*, der *Kohlenoxyd-* und der *Narkosehyperglykämie* sowie bei der *Adrenalin-*, der *Morphin-*<sup>3</sup> und *Curarehyperglykämie*<sup>4</sup>. Schwer zu beeinflussen ist, wie es scheint, die *Pyramidonhyperglykämie*<sup>5</sup>. Die Hyperglykämie nach subcutaner Injektion von Monojodessigsäure<sup>6</sup> beim Kaninchen, welche vermutlich auf einer Hemmung der Glykolyse beruht, wird durch eine nachfolgende Insulininjektion nicht beeinflußt.

Bei *phlorrhizindiabetischen* Tieren<sup>7</sup>, deren Blutzucker bekanntlich nicht erhöht ist, wird ebenfalls eine Hypoglykämie bewirkt, und die Glykosurie nimmt ab.

Die *alimentäre Hyperglykämie*<sup>8</sup> wird durch Insulinzufuhr vermindert.

116 (1931). — WICHELS, P., u. H. LAUBER: Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, 613 (1932). — NIELSEN, N. A.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **65**, 305 (1933).

<sup>1</sup> BANTING, F. G., u. C. H. BEST: J. Labor. a. clin. Med. **7**, 251 (1922); **8**, 464 (1922). — KÉPINOV, L., u. S. LEDEBT: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 16 (1925). — HOLM, K.: Klin. Wschr. **1926**, 1540. — Arch. f. exper. Path. **121**, 368 (1927). — HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: Rev. Soc. argent. Biol. **5**, 15 (1929). — C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 241 (1929) u. a.

<sup>2</sup> BANTING, F. G., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **62**, 559 (1922). — S. auch MADER: Klin. Wschr. **1932**, 676.

<sup>3</sup> STEWART, G. N., u. J. M. ROGOFF: Amer. J. Physiol. **65**, 331 (1923). — ESCHWEILER, H.: Arch. f. exper. Path. **161**, 21 (1931). — HÖGLER, F.: Z. exper. Med. **84**, 62 (1932).

<sup>4</sup> PARTOS, A.: Pflügers Arch. **223**, 40 (1929). — Siehe dagegen RONCATO, A.: Boll. Soc. Biol. sper. **5**, 254 (1930).

<sup>5</sup> HÖGLER, F., u. F. ZELL: Z. exper. Med. **86**, 160 (1933).

<sup>6</sup> IRVING, J. T.: J. of Physiol. **75**, 4 P. (1932).

<sup>7</sup> RINGER, M.: J. of biol. Chem. **58**, 483 (1923/24). — CORI, C. F.: J. of Pharmacol. **23**, 99 (1924). — SIMMICH, H.: Z. exper. Med. **48**, 119 (1926). — MÖBIUS, W.: Pflügers Arch. **224**, 511 (1930). — HAWLEY, E. C.: Amer. J. Physiol. **101**, 185 (1932).

<sup>8</sup> EADIE, G. S., u. J. J. R. MACLEOD: Amer. J. Physiol. **64**, 285 (1923) u. a.

Die *Dextrosetoleranz* wird erhöht. Diese Steigerung der Dextrosetoleranz ist besonders ausgesprochen bei pankreasdiabetischen Hunden<sup>1</sup>.

Weniger stark wird durch Insulin die Toleranz für *Lävulose*<sup>2</sup>, *Mannose*, *Galaktose*, *Saccharose*, *Lactose* und für *Dioxyaceton*<sup>3</sup> erhöht.

Unter *Glucoseäquivalent des Insulins* versteht man die Menge Traubenzucker, die nach der parenteralen Einverleibung von Insulin verschwindet; die Äquivalentzahl wird auf eine Insulineinheit bezogen.

ALLAN<sup>4</sup> bestimmte das Äquivalent an pankreasdiabetischen Hunden, indem er das Minus an ausgeschiedenem Zucker feststellte. Dabei fand er, daß das Glucoseäquivalent mit Steigerung der Insulingabe immer kleiner wird. So erhielt er bei einem pankreasdiabetischen Hunde folgende Zahlen:

Eingespritzt wurden:	Das Äquivalent pro Einheit betrug:
8 Einheiten	4,5 g Zucker
12 „	3,7 g „
16 „	3,0 g „
20 „	2,5 g „
24 „	2,2 g „
32 „	1,7 g „
36 „	1,5 g „

HOLM<sup>5</sup> führte einem pankreasdiabetischen Hunde durch intravenöse Dauerinfusion eine bestimmte Menge Dextrose zu und suchte die Insulindosis auf, welche gleichzeitig mitinfundiert werden mußte, um den Blutzucker konstant zu halten. 1 Einheit Insulin genügte in diesen Versuchen, um den Einfluß von ungefähr 8 g Dextrose auf den Zuckerspiegel des Blutes zu verhindern.

Wesentlich kleinere Werte erhielten KÉPINOV und LEDEBT<sup>6</sup>; nach ihnen ist das Glucoseäquivalent von 1 Einheit nur 0,9 g.

Auch BOUCKAERT und Mitarbeiter<sup>7</sup>, die bei normalen Kaninchen den Einfluß einer Insulineinspritzung auf den durch dauernde Zuckerinfusion erhöhten Blutzucker untersuchten, beobachteten, daß bei großen Dosen Insulin das Zuckeräquivalent kleiner ist als nach kleinen Insulin-

<sup>1</sup> SOSKIN, S., u. W. R. CAMPBELL: Amer. J. Physiol. **90**, 524 (1929) u. a.

<sup>2</sup> WIERZUCHOWSKI, M.: J. of biol. Chem. **68**, 631 (1926). — CORI, C. F., u. G. T.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 432 (1929). — J. of biol. Chem. **73**, 555 (1927). — BASCH, F., u. L. POLLAK: Arch. f. exper. Path. **125**, 89 (1927).

<sup>3</sup> CORI u. CORI. — BASCH u. POLLAK.

<sup>4</sup> ALLAN, F. N.: J. of biol. Chem. **58**, XXVIII (1924). — Amer. J. Physiol. **67**, 275 (1924); **71**, 472 (1924/25). — MACLEOD, J. J. R.: Lancet **2**, 383 (1930).

<sup>5</sup> HOLM, K.: Arch. f. exper. Path. **121**, 368 (1927).

<sup>6</sup> KÉPINOV, L., u. S. LEDEBT: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 16 (1925).

<sup>7</sup> BOUCKAERT, J. P., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 100 (1924); **101**, 511 (1929). — Arch. internat. Physiol. **31**, 180 (1929). — S. auch HOWITT, F. O.: Nature **127**, 743 (1931).

gaben. Nach 1,7 Einheiten war das Äquivalent pro Einheit 0,84 g, nach 6,8 Einheiten dagegen 0,50 g und nach 27,2 Einheiten nur 0,12 g.

Demnach wirkt Insulin in großen Mengen unökonomischer als in kleinen. Die Art der Ernährung<sup>1</sup> ist, wie zu erwarten, von erheblichem Einfluß auf die Äquivalentwerte.

An phlorrhizindiabetischen Tieren fand GAEBLER<sup>2</sup> ein Äquivalent von 0,28—0,48 g pro 1 klin. Einheit (=  $\frac{1}{3}$  normale Einheit). Aber phlorrhizinvergiftete Tiere scheinen für die Bestimmung des Glucoseäquivalentes nicht geeignet zu sein, da sie ganz verschieden reagieren<sup>3</sup>.

In zahlreichen Arbeiten finden sich Angaben über den *Einfluß der Ernährung* auf die Stärke der blutzuckersenkenden Wirkung des Insulins. Die Angaben sind zum Teil einander widersprechend. Wahrscheinlich wurde in einem Teil der Versuche ein zu kleines Tiermaterial benutzt, so daß die individuellen Empfindlichkeitsschwankungen nicht genügend ausgeschaltet waren.

Die Entziehung der Kohlehydrate und sonstigen Nahrungsmittel<sup>4</sup> führt zu einer Erhöhung der Insulinempfindlichkeit, wenn sie nur kurz (1 Tag) dauert. Wenn die Tiere dagegen längere Zeit gehungert haben, nimmt die Empfindlichkeit wieder ab. Das kurzanhaltende Hungern macht die Tiere wohl deshalb empfindlicher, weil sie glykogenärmer werden. Auf welchem Wege das lange Hungern resistenzerhöhend wirkt, kann nicht gesagt werden.

Der Ersatz eines Teiles der Kohlehydrate der Nahrung durch Fett oder Eiweiß soll zu einer Resistenzsteigerung führen<sup>5</sup>.

Auch die Verminderung der Kohlehydratreserven durch Adrenalin oder Phlorrhizin wirkt empfindlichkeitssteigernd<sup>6</sup>; besonders langsam verläuft bei derart vorbehandelten Tieren der Wiederanstieg des Blutzuckers. Aber die glykogenarmen Tiere zeigen in der Insulinhypoglykämie viel schwächere Krämpfe.

<sup>1</sup> ALLAN. — NEWBURGH, L. H., u. D. S. WALLER: J. clin. Invest. **11**, 995 (1932).

<sup>2</sup> GAEBLER, O. H.: J. of biol. Chem. **63**, LI (1925).

<sup>3</sup> SIMMICH, H.: Z. exper. Med. **48**, 119 (1926).

<sup>4</sup> LAUFBERGER, V.: Z. exper. Med. **42**, 590 (1924). — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **205**, 547 (1924). — BAINBRIDGE, H. W.: J. of Physiol. **60**, 293 (1925). — TIITSO, M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 40 (1925). — SAHUYN, M., u. N. R. BLATHERWICK: J. of biol. Chem. **77**, 459 (1928). — MACLEOD, J. J. R.: Erg. Physiol. **30**, 444 (1930). — HYND, A., u. D. L. ROTTER: Biochemic. J. **25**, 1893 (1931) u. a.,

<sup>5</sup> ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **203**, 439 (1924). — GIGON, A.: Z. klin. Med. **101**, 17 (1924). — GREVENSTUK, A., u. Mitarb.: Biochem. Z. **163**, 357 (1925). — GABBE, E.: Klin. Wschr. **1924**, 1606. — PALLADIN, A., u. A. UTEWSKI: Biochem. Z. **199**, 377 (1928). — PASCHKIS, K.: Klin. Wschr. **1929**, 1293.

<sup>6</sup> McCORMICK, N. A., u. Mitarb.: J. of Physiol. **57**, 234 (1923).

Für die besonders bei Mäusen festgestellten Schwankungen der Empfindlichkeit im Verlaufe eines Tages — Mäuse sind am Abend resistenter gegen Insulin als Mittags — werden entsprechende cyclische Veränderungen des Glykogengehaltes vor allem in der Leber verantwortlich gemacht<sup>1</sup>.

Bei einer an Säuren reichen Kost (Hafer) sind die Tiere weniger insulinempfindlich als bei einer mehr basischen Kost (Grünfutter)<sup>2</sup>. Die Zufuhr von Alkalien wirkt ebenfalls empfindlichkeitssteigernd. Kaninchen, die längere Zeit hindurch mit Cholesterin gefüttert wurden, reagieren auf Insulin viel stärker<sup>3</sup>.

Die Wasserentziehung begünstigt die blutzuckersenkende Wirkung, während reichliche Wasserzufuhr sie abschwächt<sup>4</sup>.

Auch bei tiefer Senkung der *Körpertemperatur* (bis 25°) durch Abkühlung der Tiere in der Narkose hat Insulin einen fast normalen Einfluß auf den Blutzucker<sup>5</sup>.

Die *Muskelarbeit*<sup>6</sup> steigert die Insulinempfindlichkeit.

Bei *Infektionskrankheiten*<sup>7</sup> ist die Empfindlichkeit gegen Insulin nicht einheitlich verändert. Bei mit Diphtheriebakterien infizierten Kaninchen war die Wirkung auf den Blutzucker abgeschwächt.

*Skorbutkranke* Meerschweinchen sind insulinüberempfindlich<sup>8</sup>.

Die *Vagotomie*<sup>9</sup> soll empfindlichkeitssteigernd wirken. Die Ausschaltung der Carotissinus-Reflexe ist ohne Einfluß<sup>10</sup>.

*Atropingaben* vor der Insulininjektion schwächen die Blutzuckersenkung ab<sup>11</sup>. BOLDYREFF und STEWART konnten diesen Befund auch mit kristallisiertem Insulin bestätigen.

<sup>1</sup> ARGEN, G., u. Mitarb.: Biochemic. J. **25**, 777 (1931). — Siehe auch FORSGREN, E.: Acta med. scand. (Stockh.) **70**, 139 (1929). — Derselbe: Klin. Wschr. **1932**, 1429.

<sup>2</sup> PAGE, I. H.: Amer. J. Physiol. **66**, 1 (1923). — BLATHERWICK, N. R., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **69**, 155 (1924). — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **205**, 559 (1924); **206**, 451 (1924). — MEYER, P. F.: Klin. Wschr. **1929**, 510 (Lit.). — HYND u. ROTTER.

<sup>3</sup> ARNDT, H. J.: Arch. f. exper. Path. **119**, 254 (1927).

<sup>4</sup> ANDREWS, E.: Arch. int. Med. **38**, 136 (1926).

<sup>5</sup> CASSIDY, G. J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **73**, 413 (1924).

<sup>6</sup> GERB, A., u. A. HOFMANN: Klin. Wschr. **1922**, 59. — LAWRENCE, R. D.: Lancet **24**, X (1925). — BÜRGER, M., u. H. KRAMER: Z. exper. Med. **61**, 449 (1928). — Klin. Wschr. **1928**, 745. — SENDRAIL, M., u. C. BLANCARDI: C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 1190 (1932).

<sup>7</sup> CORKILL, B.: J. of Physiol. **75**, 381 (1932). — FISHER, L. C., u. H. A. REIMANN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 746 (1933).

<sup>8</sup> BORGH, B.: Nach Ber. Physiol. **50**, 756 (1929).

<sup>9</sup> DRESEL, K., u. F. OMONSKY: Z. exper. Med. **55**, 371 (1927).

<sup>10</sup> CASAS, J., u. K. HINSBERG: Klin. Wschr. **1932**, 641.

<sup>11</sup> MAGENTA, M. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 1125 (1923). — MAURIAC, P., u. E. AUBERTIN: Ebenda **91**, 38 (1924). — CHAHOVITCH, X.: Ebenda **100**, 1215 (1929). — BOLDYREFF, E. B., u. J. F. STEWART: J. of Pharmacol. **46**, 407 (1932).

Die *Narkose* schwächt die Insulinwirkung auf den Blutzucker ab<sup>1</sup>.  
*Kalium- und Calciumzufuhr* hemmen die Insulinwirkung<sup>2</sup>. Über den  
 Einfluß der *Phosphate* gehen die Angaben auseinander<sup>3</sup>.

## B. Welche Körpergebiete sind für das Verschwinden des Zuckers nach Insulin verantwortlich zu machen?

Seit den über 50 Jahre zurückliegenden Versuchen von BOCK und HOFFMANN<sup>4</sup>, deren Ergebnisse später wiederholt bestätigt wurden<sup>5</sup>, weiß man, daß die Ausschaltung der Leber bei Säugetieren und Vögeln ein rasches Absinken des Blutzuckers zur Folge hat. Mit verbesserter Methode haben MAGENT und MAGATH<sup>6</sup> in neuerer Zeit jene älteren, nicht genügend beachteten Versuche wieder aufgenommen und gezeigt, daß Hunde, deren Leber ausgeschaltet wurde, nahezu sofort nach dem Eingriff eine Verminderung des Blutzuckers zeigen (siehe Abb. 53 S. 318). Wenn im Laufe von einigen Stunden der Wert von 0,06—0,04% erreicht ist, treten hypoglykämische Symptome auf (Muskelschwäche, Krämpfe), die nach der Einspritzung von Traubenzucker vorübergehend schwinden.

Demnach kann der Blutzuckergehalt nur aufrechterhalten werden, wenn die dem Verbrauch entsprechenden Mengen von Zucker dauernd aus der Leber nachgeliefert werden.

Es wäre also denkbar, daß Insulin durch einen ausschließlich hepatischen Angriff die Blutzuckersenkung herbeiführt, indem es die Nachlieferung von Zucker aus der Leber abdrosselt.

Ein solcher ausschließlich die Leber betreffender Angriff des Insulins ist aber abzulehnen. Dagegen sprechen die zahlreichen Beobachtungen an Tieren, bei denen Insulin nach Ausschaltung der Leber oder der gesamten Eingeweide zur Anwendung kam und die Ergebnisse von Versuchen an isolierten Organen.

Wenn Insulin bei Tieren eingespritzt wird, deren Leber ausgeschaltet

<sup>1</sup> HEPBURN, J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **69**, 555 (1924) (Äther). — WEISS, R., u. M. REISS: Z. exper. Med. **38**, 496 (1923). (Urethan). — ARNOVLÝEVITCH, M., u. F. SCHMIDT: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 788 (1924) (Chloralose).

<sup>2</sup> MAGENTA, M. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 249 (1924).

<sup>3</sup> MAGENTA u. BIASOTTI. — ALCHIERI, A.: Arch. di Fisiol. **23**, 549 (1925).

<sup>4</sup> BOCK, C., u. F. A. HOFFMANN: Experimentelle Studien über Diabetes. Berlin 1874.

<sup>5</sup> MINKOWSKI, O.: Arch. f. exper. Path. **21**, 41 (1886). — SEEGEN, J.: Die Zuckerbildung im Tierkörper. Berlin 1880. — SCHENCK, F.: Pflügers Arch. **57**, 553 (1894). — PAVY, F. W., u. R. L. SIAU: J. of Physiol. **29**, 375 (1903). — Weitere Lit. siehe S. 317.

<sup>6</sup> MANN, F. C., u. T. B. MAGATH: Arch. int. Med. **30**, 73, 171 (1922); **31**, 797 (1923). — Erg. Physiol. **23**, 212 (1924). — YATER, W. M., u. Mitarb.: Arch. int. Med. **51**, 800 (1933). — MANN, F. C., u. J. L. BOLLMAN: Amer. J. Physiol. **103**, 45 (1933).

worden ist<sup>1</sup> (Abb. 56), oder deren Eingeweide entfernt worden sind<sup>2</sup>, so sinkt der Blutzucker wesentlich rascher ab, als es ohne die Insulineinspritzung der Fall ist. Daß Insulin bei derartigen Tieren seine hypoglykämieerzeugende Wirkung noch besitzt,

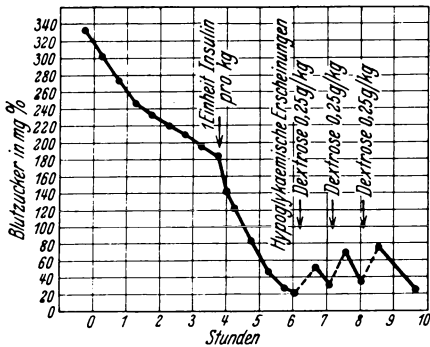


Abb. 56. Hund 12 kg ohne Pankreas. Bei o (Abszisse) Extirpation der Leber. Wirkung von Insulin auf den Blutzuckerabfall nach der Leberentfernung. (Mann und Bollmann.)

wird besonders klar, wenn man das spontane Absinken des Blutzuckers durch dauernde Zuckerinfusion verhindert oder verlangsamt.

Auch bei der Durchströmung abgeschnittener Beine<sup>3</sup> mit Blut sinkt der Blutzucker nach Insulinzusatz viel rascher ab.

Bei Messungen des Zuckerverbrauches leberloser Präparate vor und nach Insulin fand man zum Teil sehr starke Differenzen (Abb. 57). BEST und DALE beobachteten

an drei Katzenpräparaten in der letzten Stunde vor dem Insulinzusatz ein Verschwinden von 376, 324 und 326 mg, in der ersten Stunde nach dem Zusatz dagegen von 643, 620 und 530 mg Zucker.

Einen weiteren Hinweis auf den Angriff des Insulins auf die nicht-visceralen Organe bringen die Ergebnisse der Versuche, in denen die Spanne zwischen dem Blutzuckergehalt des arteriellen und dem Blutzuckergehalt des venösen Blutes der Beingefäße bestimmt wurde. Bei normalen Tieren beträgt die Spanne meist einige Milligramm pro 100 ccm Blut zugunsten des arteriellen Blutes. Nach Insulineinspritzung nimmt sie meist, aber nicht immer, zu<sup>4</sup>. Deutlicher wird die Vergrößerung der

<sup>1</sup> MANN, F. C., u. T. B. MAGATH: Amer. J. Physiol. **65**, 403 (1927). — Erg. Physiol. **23**, 212 (1924). — MARKOWITZ, J., u. Mitarb.: Ebenda **87**, 566 (1929). — MANN u. BOLLMAN.

<sup>2</sup> FRANK, E., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1924**, 581, 1404. — BURN, J. H., u. H. H. DALE: J. of Physiol. **59**, 164 (1924/25). — BEST, C. H., u. Mitarb.: Proc. roy. Soc. Lond. B **99**, 375 (1926); **100**, 32, 55 (1926). — BORNSTEIN, A., u. H. VÖLKER: Biochem. Z. **209**, 103 (1929). — BEST, C. H., u. Mitarb.: Trans. roy. Soc. Canada **25**, 93 (1931).

<sup>3</sup> RAPER, H. S., u. E. C. SMITH: J. of Physiol. **62**, 17 (1926). — SATOH, H.: Tohoku J. exper. Med. **13**, 303 (1929).

<sup>4</sup> CORI, C. F., u. Mitarb.: J. of Pharmacol. **22**, 355 (1923). — Amer. J. Physiol. **71**, 688 (1924/25). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 72 (1925). — J. of biol. Chem. **84**, 683 (1929). — FRANK, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **110**, 225 (1925). — Klin. Wschr. **1924**, 581, 1404. — HEPBURN, J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **69**, 555 (1924). — BORNSTEIN, A., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **43**, 391 (1924). — McCORMICK, N. A.: Amer. J. Physiol. **69**, 355 (1924). — ROSENOW, G.: Klin. Wschr. **1928**, 750. — KIMURA, K., u. H. TAKAHASHI: Tohoku J. exper. Med. **10**, 215 (1928). — KUROKAWA, T.:



Spanne nach FRANK und Mitarbeitern, wenn das Insulin unmittelbar in die betreffende Beinarterie eingespritzt wird und besonders, wenn die Versuche an pankreasdiabetischen Hunden ausgeführt werden. An einem solchen fanden die Genannten z. B. vor der Insulineinspritzung bei einem Blutzuckerwert von 0,400 % eine Spanne von 2 mg % zugunsten des arteriellen Blutes, nach der intraarteriellen Einspritzung von Insulin betrug die Spanne zugunsten nunmehr des venösen Blutes: 3 mg nach 18 Minuten, 21 mg nach 35 Minuten, 10 mg nach 55 Min., 42 mg nach 78 Minuten, 19 mg nach 110 Minuten usw. Beweiskräftiger würden

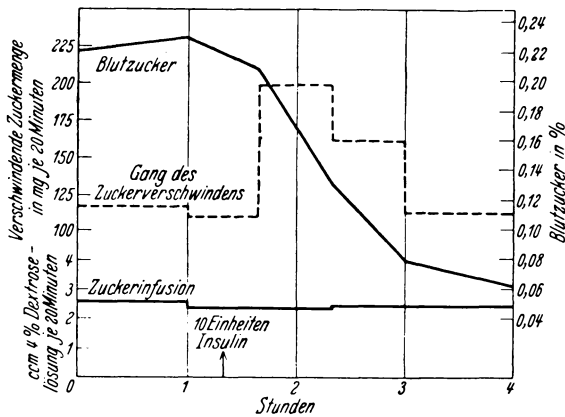


Abb. 57. Hinterbeine der Katze. Wirkung des Insulins auf das Verschwinden des Zuckers. Gewicht des durchströmten Gewebes 782 g. Durchströmungsflüssigkeit 260 ccm defibriniertes Blut. (In der letzten Stunde vor Insulin verschwinden 324 mg Zucker; in der ersten Stunde nach Insulin 620 mg.) (Best, Dale, Hoet und Marks.)

diese Versuche sein, wenn bei ihnen die Geschwindigkeit des Blutdurchflusses durch die Beingefäße fortlaufend gemessen worden wäre, was nicht geschehen ist.

Schließlich spricht für den Angriff des Insulins an den Muskeln auch der Ausfall der Versuche von BÜRGER und KRAMER<sup>1</sup>, die bei ihren Versuchstieren vorübergehend die Arm- und Beinarterien abklemmten und nun eine viel schwächere blutzuckersenkende Wirkung des Insulins feststellten.

Der Zuckerverbrauch zerkleinerter Muskeln<sup>2</sup> wird durch Insulin nicht

Ebenda 76. — SATOH, H.: Ebenda **13**, 31, 303 (1929). — DEPISCH, F., u. R. HASENÖHRL: Klin. Wschr. **1929**, 1983. — RATHERY, F., u. Mitarb.: Ann. de Physiol. **5**, 541 (1929). — SCHMIDT, A. A.: Arch. f. exper. Path. **153**, 99 (1930).

<sup>1</sup> BÜRGER, M., u. H. KRAMER: Z. exper. Med. **61**, 449 (1928). — Siehe auch USUELLI, F.: Nach Ber. Physiol. **47**, 668 (1929).

<sup>2</sup> NITZESCU, J. J., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 534 (1924). — MÜLLER, E.: Biochem. Z. **175**, 491 (1926). — EADIE, G. S., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **65**, 462 (1927).

vermehrt. Ebenso steigt der Glukoseverbrauch isolierten Tumorgewebes<sup>1</sup> nicht an.

Auch das Herz ist am Verschwinden des Zuckers nach Insulin beteiligt. Denn das überlebende Herz normaler und pankreasdiabetischer Tiere entnimmt nach Insulinzusatz der durchströmenden Flüssigkeit mehr Zucker<sup>2</sup>. Die Zuckeraufnahme kann auf das Mehrfache steigen. In den Versuchen von HEPBURN und LATCHFORD stieg sie von im Durchschnitt 0,87 auf 3,06 mg pro Gramm und Stunde, in den Versuchen von CRUICKSHANK am Herzen eines pankreasdiabetischen Hundes von 0 auf 7 mg pro Gramm und Stunde. SATOH erhielt an Hundeherzen eine Zunahme der verschwindenden Zuckermenge von durchschnittlich 0,75 mg auf 2,01 mg pro Gramm und Stunde. PLATTNER vermißte diese von so vielen Untersuchern gefundene Steigerung der Zuckeraufnahme des überlebenden Herzens (siehe auch S. 391). Negative Ergebnisse hatten auch die Versuche am ausgeschnittenen Froschherzen<sup>3</sup>.

Da Insulin auf die Spanne zwischen dem Zuckergehalt des Carotis- und dem des Jugularisblutes kaum einen Einfluß hat<sup>4</sup>, scheint es den Zuckerverbrauch des Gehirnes nicht wesentlich zu vermehren.

Die Versuche, den Einfluß des Insulins auf den Zuckerverbrauch der Leber unmittelbar durch Zuckeranalysen zu bestimmen, brachten keine eindeutigen Ergebnisse.

Manchmal wird nach Insulin die Spanne zwischen dem arteriellen Blutzucker und dem Blutzucker der Lebervene, die bei normalen Tieren zugunsten der Lebervene liegt, nach Insulin kleiner<sup>5</sup>. Die Leber liefert also in diesen Fällen weniger Zucker in das Blut. Ob dies auf einen Mehrverbrauch an Zucker oder auf eine Hemmung der Glykogenolyse zurückzuführen ist, wird später erörtert (siehe S. 389).

An Schnitten der Leber normaler Kaninchen, die zuvor Insulin erhalten hatten, war keine Steigerung der Glykolyse festzustellen<sup>6</sup>. Der Zusatz von

<sup>1</sup> BAKER, S. L., u. Mitarb.: Brit. J. exper. Path. 10, 19 (1929).

<sup>2</sup> MACLEAN, H., u. J. SMEDLEY: J. of Physiol. 45, 470 (1912/13). — CLARK, A. H.: J. exper. of Med. 24, 621 (1915). — BURN, J. H., u. H. H. DALE: J. of Physiol. 59, 164 (1924/25). — PESERICO, E.: Arch. di Fisiol. 23, 488 (1925). — PLATTNER, F.: J. of Physiol. 59, 289 (1924/25). — ASZODI, Z.: Biochem. Z. 192, 14 (1928). — SATOH, H.: Tohoku J. exper. Med. 13, 31, 303 (1929). — CRUICKSHANK, E. W. H.: Amer. J. Physiol. 90, 322 (1929); 92, 144 (1930). — J. of Physiol. 76, 6 (1932); 77, 365 (1933); 79, 2 P. (1933).

<sup>3</sup> EISMAYER, G., u. H. QUINCKE: Z. Biol. 90, 57 (1930).

<sup>4</sup> SATOH.

<sup>5</sup> CORI u. Mitarb. — RATHERY. — VILLA, L.: Arch. di Fisiol. 23, 71, 99 (1925). — Klin. Wschr. 1925, 551. — KOTSCHNEFF, N.: Pflügers Arch. 220, 628 (1928). — S. a. SCHMIDT. — MOLITOR, H., u. L. POLLAK: Arch. f. exper. Path. 154, 280 (1930).

<sup>6</sup> GRAFE, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. 119, 91 (1927); 120, 359 (1927).

Insulin zu Leberbrei soll nach BRUGSCH und Mitarbeitern<sup>1</sup> den Zuckerverbrauch vermehren, aber CHAIKOFF<sup>2</sup> konnte sich nicht von der Richtigkeit dieser Angabe überzeugen.

Der Zuckerverbrauch des Blutes<sup>3</sup> wird durch Insulinzusatz nicht erhöht, und das Blut insulinvergifteter Tiere zeigt nach Entnahme die gleiche glykolytische Fähigkeit wie das Blut normaler Tiere.

*Zusammenfassend ist also festzustellen, daß das vermehrte Verschwinden des Zuckers nach Insulin sicher nicht nur die Folge einer Hemmung der Zuckerabgabe aus der Leber ist, sondern daß die wichtigsten Stätten der Zuckerverwertung, die Skelettmuskeln und auch das Herz unter dem Einfluß von Insulin wesentlich mehr Zucker aufnehmen.*

### C. Das Schicksal des nach Insulin mehrverbrauchten Zuckers.

Es liegen folgende Möglichkeiten vor:

- a) Der Zuckerabbau wird durch Insulin gesteigert.
- b) Die Synthese des Zuckers zu größeren Kohlehydratmolekülen oder
- c) zu Hexose-Phosphorsäure-Estern wird begünstigt.
- d) Der Zucker wird in unbekannte, dem Nachweis nicht zugängliche Verbindungen überführt.
- e) Aus dem Zucker werden andere Nahrungsstoffe gebildet, z. B. Fett.

#### a) Der Zuckerabbau nach Insulin.

**I. Bildung einer reaktionsfähigeren Form der Glucose.** Die Glucose stellt bekanntlich ein Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucose dar. Wenn eine der beiden Formen gelöst wird, dann stellt sich bald ein Gleichgewicht zwischen den beiden Formen her. Verschiedene physiologische Beobachtungen gaben den Anlaß, die Frage zu erörtern, ob nicht neben diesen beiden Formen noch eine dritte, reaktionsfähigere Form, die  $\gamma$ -Glucose, besteht. Eine solche Annahme würde z. B. die Tatsache verständlich machen, daß die Leber Glykogen besser verwerten kann als Glucose. Alle Versuche, diese  $\gamma$ -Form nachzuweisen, schlugen indessen fehl.

WINTER und SMITH<sup>4</sup> stellten die Hypothese auf, daß das Insulin die  $\alpha$ -,  $\beta$ -Glucose in die leicht angreifbare  $\gamma$ -Glucose überführe. Sie schlossen hierauf aus ihren Beobachtungen über das Drehungsvermögen und das reduktive Vermögen von Glucose- und Fructoselösungen, denen Insulin zugesetzt worden war. (Die  $\gamma$ -Form soll linksdrehend sein.) LUNDSGAARD

<sup>1</sup> BRUGSCH, TH., u. Mitarb.: Biochem. Z. **147**, 116 (1924); **149**, 24 (1924).

<sup>2</sup> CHAIKOFF, I. L.: Trans. roy. Soc. Canada **1926**, 27.

<sup>3</sup> HEPBURN, J., u. J. K. LATCHFORD: Amer. J. Physiol. **62**, 177 (1922). — EADIE, G. S., u. Mitarb.: Ebenda **65**, 641 (1923). — MACLEOD, J. J. R.: Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Suppl. I. — DUCCESCHI, V.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **74**, 103 (1924). — BURN, J. H., u. H. H. DALE: J. of Physiol. **59**, 164 (1924/25). — LAMBIE, C. G.: Ebenda **60**, XXIII (1925). — BODO, R.: u. H. P. MARKS: Ebenda **63**, 242 (1927). — RAAB, W.: Biochem. Z. **194**, 473 (1928) u. a.

<sup>4</sup> WINTER, W., u. L. B. SMITH: J. of Physiol. **57**, 100 (1922). — FORREST, W. D., u. dieselben: Ebenda 224.

und HOLBØLL<sup>1</sup> machten ähnliche Angaben über den Einfluß des Insulins auf optische Drehung bzw. Reduktion von Traubenzuckerlösungen, denen Muskelbrei zugesetzt worden war.

Aber bei Nachprüfungen konnten alle diese Angaben nicht bestätigt werden<sup>2</sup>. Insulin ist ohne jeden Einfluß auf das Gleichgewicht der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucose und irgendwelche Anhaltspunkte dafür, daß es zur Bildung einer anderen Glucoseform führt, konnten nicht erbracht werden.

**2. Erleichterung der Zuckeraufnahme in die Zellen.** Eine Zeitlang glaubte man den vermehrten Zuckerverbrauch nach Insulin in Zusammenhang mit einer erleichterten Zuckeraufnahme in die Körperzellen bringen zu dürfen<sup>3</sup>. Es wurde angegeben, daß unter dem Einfluß von Insulin mehr Zucker aus der umgebenden Flüssigkeit in die Zellen aufgenommen werde. Besonders für die Verteilung des Zuckers zwischen Blutkörperchen und Blutflüssigkeit stellte man diese Behauptung auf.

Aber bei neueren Nachprüfungen wurden diese Angaben nicht bestätigt. Insulin hat keinen sicheren Einfluß auf die Zuckeraufnahme in die Zellen<sup>4</sup>.

Einen unmittelbaren Einfluß auf die Resorption der Dextrose aus der Peritonealhöhle übt Insulin nicht aus<sup>5</sup>. Auch die Absorption aus dem Verdauungskanal wird nicht sicher beeinflusst<sup>6</sup>.

**3. Die anaerobe Phase des Zuckerabbaues bis zur Milchsäure.** Daß das Insulin keinen Einfluß auf die Glykolyse, d. h. den Abbau des Zuckers bis zur Milchsäure, hat, wurde für das Blut, das Muskelgewebe und für Leberschnitte nachgewiesen.

Wenn die anaerobe Phase des Zuckerabbaues durch Insulin gefördert wird, so ist für den Fall, daß eine entsprechende Steigerung der Weiterverarbeitung der gebildeten Milchsäure im Sinne einer Resynthese zu

<sup>1</sup> LUNDSGAARD, C., u. S. A. HOLBØLL: *J. of biol. Chem.* **65**, 305 (1925); **69**, 485 (1926); **70**, 71 (1926). — THOMAS, J.: *Ann. de Physiol.* **8**, 410 (1932).

<sup>2</sup> VIALE, G.: *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **74**, 131 (1924). — HARRIS, M. M., u. Mitarb.: *J. of biol. Chem.* **69**, 713 (1926). — BARBOUR, A. D.: Ebenda **67**, 53 (1926). — GRAM, CH. N., u. O. J. NIELSEN: *Biochem. Z.* **201**, 369 (1928). — RADT, P.: Ebenda **188**, 178 (1927). — BRUGSCH, TH., u. H. HORSTERS: Ebenda **188**, 147 (1927). — LUNDSGAARD, C., u. S. A. HOLBØLL: *Biochem. Z.* **201**, 341 (1928). — BELL, J. B.: *Biochemic. J.* **26**, 349 (1932).

<sup>3</sup> WIECHMANN, E.: *Z. exper. Med.* **41**, 462 (1924). — IRVING, I. T., u. H. D. KAY: *J. of Physiol.* **61**, 113 (1926). — RONA, P., u. M. SPERLING: *Biochem. Z.* **175**, 253 (1926). — SECKER, J.: *J. of Physiol.* **60**, 286 (1925). — HÄUSLER, H., u. O. LOEWI: *Pflügers Arch.* **210**, 238 (1925). — LESCHKE, E., u. B. FINKELSTEIN: *Z. exper. Med.* **68**, 270 (1929).

<sup>4</sup> MÜLLER, E.: *Biochem. Z.* **175**, 491 (1926). — AMMON, R.: *Biochem. Z.* **196**, 441 (1928). — DIETRICH, S., u. O. LOEWI: *Klin. Wschr.* **1928**, 628. — HARPUDER, K.: Ebenda 266. — FONTÈS, G., u. L. THIVOLLE: *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 847 (1928). — RATHERY, F., u. Mitarb.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 726, 728 (1929).

<sup>5</sup> DUCCESCHI, V.: *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **74**, 107 (1924). — POLLAK, L.: *Arch. f. exper. Path.* **125**, 102 (1927).

<sup>6</sup> CORI, C. F., u. G. T. CORI: *J. of biol. Chem.* **76**, 755 (1928). — Siehe dagegen EBELING, W. W.: *Arch. Surg.* **26**, 134 (1933). — GELLHORN, E., u. D. NORTHRUP: *Amer. J. Physiol.* **103**, 382 (1933).

Zucker oder Glykogen und einer Verbrennung durch das Insulin nicht bewirkt wird, eine Anstauung von Milchsäure im Blut und in den Geweben zu erwarten.

Bei pankreasdiabetischen Hunden und Katzen steigt nach Insulinzufuhr der Milchsäuregehalt des Blutes nicht oder nur sehr wenig an<sup>1</sup>. Gleiches gilt für normale Hunde, Katzen, Ziegen, Schafe und Kaninchen<sup>2</sup>. In der Mehrzahl fand man eine höchstens sehr geringe Erhöhung der Blutmilchsäurewerte, zumal wenn gleichzeitig Zucker und Insulin gegeben wurde; oft fehlte jeder Einfluß.

Bei der Durchströmung isolierter Beine hat der Zusatz von Insulin keinen Einfluß auf die Milchsäureabgabe aus den Muskeln<sup>3</sup>. Diese besitzen während einer Insulinwirkung einen normalen Milchsäuregehalt<sup>4</sup>.

Der Zusatz von Insulin zu zerkleinerten Warmblütermuskeln hat keinen einheitlichen Einfluß auf die Milchsäurebildung. Wenn die Muskeln von kohlehydratreich ernährten Tieren stammen, scheint es zu einer Milchsäurevermehrung, wenn sie von hungernden Tieren stammen, dagegen zu einer Milchsäureabnahme zu kommen<sup>5</sup>.

Wenn nach der Insulindarreichung Krämpfe auftreten, kann die Blutmilchsäure ansteigen. Doch ist wegen des im Insulinkrampfstadium niederen Muskelglykogengehaltes (siehe S. 410) die Milchsäurebildung der Muskeln eine geringe. Auch postmortal bilden die nach einer Insulinvergiftung gestorbenen Tiere aus dem gleichen Grunde wenig Milchsäure<sup>6</sup>.

Der Milchsäuregehalt des Gehirns<sup>7</sup> ist nach Insulingabe nicht erhöht.

Bei der Analyse der Leber<sup>8</sup> insulinvergifteter Tiere wurden normale oder wenig erhöhte Milchsäuremengen gefunden. Auch die überlebende, künstlich durchströmte Leber derartiger Tiere bildet normale Mengen

<sup>1</sup> BAUR, H., u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **141**, 68 (1924). — BEST, C. H., u. J. H. RIDOUT: J. of biol. Chem. **63**, 197 (1925). — CORI, C. F.: Ebenda 253.

<sup>2</sup> STAUB, H., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1923**, 2337. — BEST u. RIDOUT. — CORI. — DERS. u. G. T. CORI: J. of biol. Chem. **84**, 683 (1929); **86**, 375 (1930). — COLLAZO, J. A., u. Mitarb.: Biochem. Z. **154**, 423 (1924); **158**, 136 (1925). — BRIGGS, E. P., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **58**, 721 (1924). — HEPBURN, J., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **69**, 555 (1924). — KUHN, R., u. H. BAUR: Z. physiol. Chem. **141**, 68 (1924). — VIRTANEN, A. I., u. H. KARSTRÖM: Ebenda **161**, 218 (1926).

<sup>3</sup> BORNSTEIN, A., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **43**, 397 (1924). — Pflügers Arch. **221**, 395 (1928).

<sup>4</sup> COLLAZO, J. A., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1924**, 323. — CORI, C. F.: J. of biol. Chem. **63**, 253 (1925). — HANDOVSKY, H.: Arch. f. exper. Path. **134**, 324 (1928).

<sup>5</sup> COLLAZO, J. A., u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr. **1924**, 747. — BAUR, H., u. R. KUHN: Münch. med. Wschr. **1924**, 541. — BRUGSCH, TH.: Biochem. Z. **158**, 144 (1925); **175**, 90 (1926).

<sup>6</sup> BAUR, u. KUHN: — BAUR, H.: Beitr. path. Anat. **83**, 1 (1929).

<sup>7</sup> HOLMES, E. G., u. M. A. F. SHERIF: Biochemic. J. **26**, 381 (1932).

<sup>8</sup> CORI. — SAMMARTINO, U.: Arch. Farmacol. sper. **44**, 11 (1927).

von Milchsäure<sup>1</sup>. Leberbrei zeigt nach Insulinzusatz eine normale Milchsäureproduktion<sup>2</sup>.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß keine sicheren Anzeichen für eine Förderung der anaeroben Phase des Zuckerabbaues durch Insulin vorliegen. Im besonderen wird die Wirkung des glykolytischen Fermentes des Blutes nicht gesteigert. Aus der Tatsache, daß nach Insulin keine Milchsäureanstauung im Blute und in den Geweben festzustellen ist, können keine weitgehenden Schlüsse gezogen werden; es wäre denkbar, daß eine durch Insulin etwa bewirkte vermehrte Milchsäurebildung infolge gleichzeitiger Förderung der Weiterverarbeitung der Milchsäure nicht zu einer Milchsäureüberladung führen kann.

**4. Die Verbrennung des Zuckers.** Wenn der Körper seine Verbrennungen nicht durch Verwendung seiner Kohlehydrate, sondern seiner Fette und Eiweißstoffe bestreitet, so muß sich jede vermehrte Heranziehung der Kohlehydrate zu den Oxydationen in einem Ansteigen des tiefliegenden respiratorischen Quotienten bemerkbar machen. Es ist also zu erwarten, daß Insulin bei derartigen Tieren den RQ der Einheit nähert, sofern dieses Hormon die Verbrennung der Kohlehydrate begünstigt.

Wie auf S. 321 ausgeführt wurde, stammen die verbrannten Stoffwechselfsubstanzen beim Pankreasdiabetes zweifellos vorwiegend aus dem Fett und dem Eiweiß, während die Kohlehydrate in geringerem Umfang als normalerweise oder gar nicht herangezogen werden. Der respiratorische Quotient liegt sehr tief.

Übereinstimmend wird nun berichtet, daß nach der Insulinespritzung der respiratorische Quotient der pankreasdiabetischen Tiere stets stark ansteigt und sich der Einheit nähert<sup>3</sup>. Bei noch so vorsichtiger Bewertung dieser Tatsache kann sie nicht anders als mit der Annahme einer vermehrten Heranziehung der Kohlehydrate zu den Oxydationen erklärt werden.

Ebenso liegen die Verhältnisse beim *Phlorrhizindiabetes*. Auch bei

<sup>1</sup> BRUGSCH, TH., u. Mitarb.: Biochem. Z. **147**, 117 (1924).

<sup>2</sup> BRUGSCH, TH., u. Mitarb.: Biochem. Z. **155**, 459 (1925); **188**, 147, 172 (1927).

<sup>3</sup> BANTING, F. G., u. Mitarb.: Trans. roy. Soc. Canada **1922**, 35. — HAWLEY, E. E., u. J. R. MURLIN: J. of biol. Chem. **52**, 32 (1923). — MCCORMICK, N. A., u. E. C. Noble: Ebenda **59**, 29 (1924). — CLOUGH, H. D., u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 66 (1923). — GIBBS, C. B. F., u. J. R. MURLIN: Ebenda **198**. — BORNSTEIN, A., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **43**, 375 (1924). — MACLEOD, J. J. R.: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin 1926. — Lancet **2**, 383 (1930) (Lit.). — HÉDON, L.: Arch. internat. Physiol. **29**, 175 (1929). — GLATZEL, H.: Arch. f. exper. Path. **145**, 154 (1929). — Hierzu siehe RICHARDSON, H. B.: Physiologic. Rev. **9**, 61 (1929). — RAPPORT, D.: Ebenda **10**, 349 (1930).

ihm ist der RQ aus gleichem Anlaß klein und wieder wird er durch Insulinzufuhr ausnahmslos wesentlich erhöht<sup>1</sup>.

Die Ergebnisse dieser Versuche an Tieren, die unter Insulinmangel stehen oder bei denen aus anderem Grunde der Energiebedarf von den Nichtkohlehydraten bestritten wird, scheinen mir sehr viel wichtiger als die Ergebnisse der fast überzahlreichen Versuche an normalen Tieren<sup>2</sup>. An ihnen fand man, sofern sie nicht gehungert hatten, meist eine nur unbedeutende und oft nur kurz anhaltende Steigerung des RQ. Es bleibt dabei offen, ob man diese Steigerung mit Recht auf eine Mehr-oxydation von Kohlehydraten beziehen kann. Denn sobald die insulinhypoglykämischen Erscheinungen eintreten, wird die Atmung vermehrt, also mehr Kohlensäure ausgetrieben, und wenn Krämpfe auftreten, wird Milchsäure vermehrt ins Blut abgegeben, also Kohlensäure in Freiheit gesetzt.

Bei hungernden Tieren scheint die Erhöhung des RQ nach Insulin im ganzen eine etwas stärkere zu sein.

Beweisender sind an sich die Versuche an curarisierten, künstlich ventilierten Tieren<sup>3</sup>. Zum Teil fand man bei diesen nach Zucker und

<sup>1</sup> RINGER, M.: J. of biol. Chem. **58**, 483 (1923/24). — PAGE, S. U.: Trans. roy. Soc. Canada **1924**, 135. — DICKSON, B. R., u. Mitarb.: Quart. J. exper. Physiol. **14**, 123 (1924). — GAEBLER, O. H.: J. of biol. Chem. **63**, LI (1925).

<sup>2</sup> STAUB, H.: Klin. Wschr. **1923**, 2139 (Hund). — DUDLEY, H. W., u. Mitarb.: J. of Physiol. **57**, XLVII (1923) (Maus, Kaninchen). — WEISS, R., u. M. REISS: Z. exper. Med. **38**, 496 (1923) (narkot. Kaninchen). — DICKSON, B. R., u. Mitarb.: Quart. J. exper. Physiol. **14**, 123 (1924). — AMBARD, L., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 790 (1924) (Kaninchen, Chloralose). — GABBE, E.: Klin. Wschr. **1924**, 612 (Ratten). — LAUFBERGER, V.: Z. exper. Med. **42**, 570 (1924) (Hunde, Kaninchen, Ratten). — TSUBURA, SH.: Biochem. Z. **149**, 40 (1924) (Hunde). — ARNOVLÉVITCH, M., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 287, 788 (1924) (Kaninchen, Chloralose). — LESSER, E. J.: Biochem. Z. **153**, 39 (1924) (Mäuse). — HAWLEY, E. E., u. J. R. MURLIN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 66 (1925). — Amer. J. Physiol. **72**, 224 (1925); **75**, 107 (1925) (Kaninchen). — HÉDON, L., u. A. BARBEAU: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1344 (1925) (Kaninchen). — DEUEL, H. J. JR., u. W. H. CHAMBERS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 424 (1925) (Hunde, Narkose). — BISSINGER, E., u. E. J. LESSER: Biochem. Z. **168**, 398 (1926) (Mäuse). — TAYLOR, A. C., u. J. M. D. OLMSTED: Amer. J. Physiol. **78**, 17 (1926) (dekapit. u. decerebr. Katzen). — CHAIKOFF, J. L., u. J. J. R. MACLEOD: J. of biol. Chem. **73**, 725 (1927) (Kaninchen). — CORI, C. F., u. G. T. CORI: J. of biol. Chem. **76**, 755 (1927) (Ratten). — COLWELL, A. R., u. E. M. BRIGHT: Amer. J. Physiol. **92**, 543 (1930) (Katzen, Narkose). — HOLTEN, C.: Acta med. scand. (Stockh) **71**, 285 (1929) (Mensch). — GOLDBLATT, M. W., u. R. W. B. ELLIS: Biochemic. J. **25**, 221 (1931) (Mensch) u. a.

<sup>3</sup> DICKSON u. Mitarb. — KROGH, A.: Dtsch. med. Wschr. **1923**, 1321. — FÖRSTNER, B.: Biochem. Z. **194**, 422 (1928). — RITLOP, B.: Ebenda **219**, 277 (1930).

Insulin sehr erhebliche Erhöhungen des RQ, aber andere Versuche verliefen negativ.

Bei der Bestimmung des Gasstoffwechsels *überlebender Organe* wurden nur dann wesentliche Erhöhungen des RQ nach Insulineinwirkung beobachtet, wenn diese Organe pankreasdiabetischen Tieren entnommen wurden. Am ausgeschnittenen Herzen pankreasdiabetischer Hunde<sup>1</sup> beobachtete PESERICO einen Anstieg des RQ von 0,72 auf 0,90, CRUICKSHANK eine Zunahme von 0,72 auf 0,98 nach Zusatz von Insulin zum Blut. Weniger deutlich war die Erhöhung bei der Untersuchung des Stoffwechsels normaler Herzen.

An isolierten Muskeln von Ratten<sup>2</sup> und Meerschweinchen<sup>3</sup> fand man nach Insulineinwirkung eine Erhöhung bzw. ein Gleichbleiben des RQ.

An isolierten Leberschnitten liegt der RQ pankreasdiabetischer Tiere höher als bei unbehandelten Tieren, wenn den Tieren vor der Herausnahme der Leber Insulin eingespritzt wurde<sup>4</sup>. Diese Erhöhung fehlte in Versuchen an Leberschnitten normaler Tiere<sup>5</sup>.

Ein intermediäres Produkt des oxydativen Kohlehydratabbaues ist nach NEUBERG der *Acetaldehyd*. Nach ihm und seinen Mitarbeitern<sup>6</sup> begünstigt der Zusatz von Insulin zu Leberbrei ausnahmslos die Bildung des Acetaldehydes, zumal wenn Dextrose oder Lävulose zugesetzt worden war. Eine gleiche Förderung der Acetaldehydbildung beobachtete GOTTSCHALK auch an insulinhaltigem Muskelbrei. LAUFBERGER<sup>7</sup> konnte sich aber nicht von der Richtigkeit der oben erwähnten Angaben überzeugen; nach dessen Untersuchungen macht Insulin keine Vermehrung der von der überlebenden Leber gelieferten Acetaldehydmengen. Vermißt wurde die vermehrte Acetaldehydbildung nach Insulin auch an Hirnbrei<sup>8</sup>.

#### b) Synthese des Glykogens.

Ob Insulin die Glykogenspeicher des Körpers füllt oder entleert, ist von bestimmten Bedingungen abhängig; eine für alle Fälle gültige Wirkungsweise besitzt das Insulin nicht.

Wenn die Glykogenspeicher leer sind und das Insulin derart dosiert

<sup>1</sup> PESERICO, E.: Arch. di Fisiol. **23**, 488 (1925). — CRUICKSHANK, E. W. H.: J. of Physiol. **79**, 2 P. (1933).

<sup>2</sup> TAKANE, B.: Biochem. Z. **171**, 403 (1926). — PAASCH, G., u. H. REINWEIN: Biochem. Z. **211**, 468 (1929). — RICHARDSON, H. B., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **86**, 551 (1930).

<sup>3</sup> BRUGSCH, TH., u. Mitarb.: Ebenda **158**, 144 (1925).

<sup>4</sup> BALTZER, A., E. GRAFE u. FR. PARTSCH: Arch. f. exper. Path. **120**, 359 (1927).

<sup>5</sup> GRAFE, E., u. Mitarb.: Ebenda **119**, 91 (1927).

<sup>6</sup> NEUBERG, C., A. GOTTSCHALK u. H. STRAUSS: Dtsch. med. Wschr. **1923**, 1407. — GOTTSCHALK, A.: Biochem. Z. **155**, 348 (1925).

<sup>7</sup> LAUFBERGER, V.: Z. exper. Med. **42**, 570 (1924).

<sup>8</sup> WOHLGEMUTH, J., u. Y. NAKAMURA: Biochem. Z. **175**, 233 (1926).



wird, daß eine erhebliche Hypoglykämie nicht eintritt, dann bewirkt die Insulinzufuhr stets eine Auffüllung der wichtigsten Glykogendepots des Körpers, d. h. des Leber- und des Muskeldepots.

Leer sind diese Speicher für Glykogen beim *pankreasdiabetischen* Tier. Werden einem solchen geeignete Insulinmengen zugeführt, so wird die Leber in überraschend kurzer Zeit wieder glykogenreich<sup>1</sup>. HÉDON stellte z. B. bei einem pankreaslosen Hunde, der einen sehr schweren Diabetes bekommen hatte, also zweifellos nur Glykogenspuren in der Leber hatte, schon 6 Stunden nach der Einspritzung 0,63% Leberglykogen fest. Im Laufe weniger Tage wird der Glykogengehalt der Leber auf normale Höhe gebracht. Diese Glykogenspeicherung in der Leber ist auch dann festzustellen, wenn den Tieren keine Nahrung zugeführt wird.

Tabelle 31 (nach J. J. R. MACLEOD)<sup>2</sup>.

Seit der Pankreasentfernung	Seit Beginn der Insulinzufuhr	Leberglykogen %
7 Tage	unter 1 Tag	2,70
5 "	1 "	4,80
3 "	2 Tage	11,40
2 "	5 "	12,58

Der Glykogengehalt des *Herzens*<sup>3</sup> pankreasdiabetischer Hunde, der, wie früher erwähnt wurde, im Gegensatz zur Leber und Skelettmuskulatur hoch ist, sinkt dagegen nach der Insulinzufuhr etwas ab.

Der Glykogenmangel der Skelettmuskeln pankreasloser Tiere wird durch Insulin beseitigt<sup>4</sup>.

Auch bei anderen Formen der Glykogenverarmung des Körpers wird der Glykogenbestand der Leber durch eine Insulinbehandlung wieder erhöht, so bei der Glykogenverarmung *phlorrhizinvergifteter* Tiere<sup>5</sup> und *avitaminotischer* Tiere<sup>6</sup>, sofern neben Insulin Traubenzucker gegeben wird.

<sup>1</sup> BANTING, F. G., u. Mitarb.: Trans. roy. Soc. Canada 1922, 16. — MACLEOD, J. J. R., u. E. L. NOBLE: J. of Physiol. 58, 33 (1923). — HÉDON, E.: C. r. Soc. Biol. Paris 93, 596 (1925). — FISHER, N. F., u. R. W. LACKEY: Amer. J. Physiol. 72, 43 (1925). — CORI, C. F.: J. of biol. Chem. 70, 577 (1926). — CHOI, Y. O.: Ebenda 83, 406 (1927). — FRANK., E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. 127, 35 (1928). — KERMACK, W. O., u. Mitarb.: Biochem. J. 23, 416 (1929). — MAJOR, S. G., u. F. C. MANN: Amer. J. Physiol. 102, 409 (1932). — BODO, R. C., u. Mitarb.: Ebenda 103, 5, 18 (1933).

<sup>2</sup> MACLEOD, J. J. R.: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin 1926.

<sup>3</sup> CRUICKSHANK, E. W. H., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 92, 144 (1930). Derselbe: J. of Physiol. 79, 2 P. 1933.

<sup>4</sup> MAJOR u. MANN. — S. a. DEBOIS, G.: C. r. Soc. Biol. Paris 103, 546 (1930). — J. of Physiol. 70, 2 P. (1931). — RATHERY, F., u. Mitarb.: Ann. de Physiol. 8, 492 (1932).

<sup>5</sup> MÖBIUS, W.: Pflügers Arch. 224, 511 (1930).

<sup>6</sup> BICKEL, A., u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr. 1925, 1408. — Biochem. Z. 166, 251 (1925).

Über die Erhöhung des Glykogengehaltes der durch Phosphor<sup>1</sup> geschädigten Leber des Kaninchens sind die Angaben widersprechend. Auch die Glykogenverarmung durch Chloroformschädigung<sup>2</sup> konnte durch Insulin und Traubenzucker nicht behoben werden.

Einigermaßen übereinstimmend sind die Angaben über den Einfluß der Insulinzufuhr auf den Glykogenbestand bei *hungrnden* Tieren<sup>3</sup>. Zumal wenn kleine Mengen wiederholt gegeben werden, tritt eine Glykogenzunahme ein. FRANK und seine Mitarbeiter fanden z. B. in der Leber bzw. in den Muskeln nicht behandelter, seit über 4 Tagen hungernder Kaninchen nur 0,05—0,3% bzw. 0,02—0,11% Glykogen. Bei insulinbehandelten Tieren lagen die entsprechenden Werte bei 0,6 bis 3,8 bzw. bei 0,031—0,33%. Auch mit histologischen Methoden ist die Glykogenzunahme in der Leber hungernder Tiere nach Insulin nachzuweisen. Der Herzglykogenbestand wird bei hungernden Tieren durch Insulin vermehrt<sup>4</sup>.

Die Erklärung für die Tatsache, daß es bei hungernden Tieren gelegentlich zu einer Verarmung der Leber und der Muskeln an Glykogen kommt, wird weiter unten gebracht; diese Verarmung dürfte besonders nach größeren, stark hypoglykämisch wirkenden Mengen eintreten.

Über das Verhalten der Glykogenbestände normaler Tiere liegen unzählige Angaben vor. Bei kritischer Anordnung der Versuche wäre man sicher mit sehr viel weniger Versuchen zu klareren Feststellungen gekommen.

Aus den Versuchen<sup>5</sup> folgt, daß nach großen Insulingaben, die zu starker Hypoglykämie führen, die Leber und in geringerem Maße auch

<sup>1</sup> ARNDT, H. J., u. E. GREILING: Virchows Arch. **267**, 243 (1928). — Dagegen ALTHAUSEN, T. L.: Ann. int. Med. **6**, 193 (1932).

<sup>2</sup> ALTHAUSEN.

<sup>3</sup> V. MEYENBURG, H.: Schweiz. med. Wschr. **1924**, 1121. — BRUGSCH, TH., u. Mitarb.: Biochem. Z. **147**, 117 (1924). — GREVENSTUK, A., u. E. LAQUEUR: Biochem. Z. **163**, 390 (1925). — FRANK, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **127**, 35 (1928). — SATOH, H.: Tohoku J. exper. Med. **13**, 6 (1929). — MURAO, K.: Fol. endocrin. jap. **6**, 24 (1930/31). — GOLDBLATT, M. W.: Biochemic. J. **23**, 83 (1929); **24**, 1199 (1930). — Derselbe: u. R.W. B. ELLIS: Ebenda **25**, 221 (1931); **26**, 991 (1932). — CORKILL, B.: Ebenda **24**, 779 (1930). — Derselbe: J. of Physiol. **75**, 381 (1932). — ALTHAUSEN.

<sup>4</sup> VALDES, A.: Virchows Arch. **274**, 361 (1929).

<sup>5</sup> DUDLEY, H. W., u. G. FR. MARRIAN: Biochemic. J. **17**, 435 (1923) (Kaninchen, Mäuse). — Mc CORMICK, N. A., u. J. J. R. MACLEOD: Trans. roy. Soc. Canada **1924**, 63. — CORI, C. F., u. Mitarb.: J. of Pharmacol. **21**, 377 (1923) (Kaninchen). — J. of biol. Chem. **70**, 577 (1926); **73**, 555 (1927); **76**, 755 (1927); **85**, 275 (1930); **86**, 375 (1930). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 66 (1927); **26**, 432 (1929). — Biochem. Z. **206**, 39 (1929) (Ratten). — LAUFBERGER, V.: Z. exper. Med. **42**, 570 (1924) (Ratten, Kaninchen). — COLLAZO, J. A., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1924**, 323 (Meerschweinchen). — MACLEOD, J. J. R., u. Mitarb.: Trans. roy. Soc. Canada **1924**, 129 (Kaninchen). — TAKAHASHI, K.: Biochem. Z. **154**, 444 (1924) (Ratten, Kaninchen). — HEYMANS, B., u. C. HEYMANS: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 50 (1925)

die Muskeln nicht glykogenreicher, sondern viel glykogenärmer werden. Wird der Glykogengehalt der Leber bald nach der Einspritzung untersucht, so kann eine Zunahme festgestellt werden<sup>1</sup>, ebenso wenn die Hypoglykämie durch gleichzeitige Zuckerzufuhr verhindert wird. Auch findet sich die Angabe, daß als Nachwirkung nach der Glykogenverarmung der Leber eine Glykogenvermehrung eintritt.

An den Muskeln ist eine Glykogenzunahme am ehesten dann festzustellen, wenn sie entnervt wurden, sowie nach Entfernung der Eingeweide und bei gleichzeitiger Zufuhr von Insulin und Glucose, d. h. bei Vermeidung einer Hypoglykämie (siehe S. 391). Die Muskeln ausgeweideter Tiere besitzen überhaupt nur unter der Einwirkung von Insulin die Fähigkeit, Glykogen zu speichern.

Besser als Glucose sollen Laevulose und Dioxyaceton unter Insulin einfluß zur Glykogenspeicherung führen.

Bei Versuchen an der *isolierten Leber*<sup>2</sup> konnte nur dann eine Glykogenanreicherung nach Insulineinwirkung nachgewiesen werden, wenn die Leber von einem pankreasdiabetischen Tier stammte<sup>3</sup>, während sie bei normalen Lebern vermißt wurde.

Somit sind bisher zwei Ursachen für das vermehrte Verschwinden von Zucker nach Insulin aufgedeckt worden, einmal die vermehrte Verbrennung und zweitens — unter gewissen Bedingungen — die vermehrte Bildung von Glykogen.

(Kaninchen). — FISHER, N. F., u. R. W. LACKEY: Amer. J. Physiol. **72**, 43 (1925) (Hunde). — GREVENSTUK, A., u. E. LAQUEUR: Biochem. Z. **163**, 390 (1925) (Kaninchen). — CHAIKOFF, L. I.: Trans. roy. Soc. Canada **1925**, 83. — HOET, J. P., u. H. P. MARKS: Proc. roy. Soc. Lond. B **100**, 72 (1926) (Kaninchen). — FRANK, E., u. Mitarb.: Biochem. Z. **177**, 132 (1926) (Kaninchen). — BARBOUR, A. O., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **80**, 243 (1927) (Ratten). — EHRISMANN, O.: Arch. f. exper. Path. **121**, 299 (1927) (Hunde, Kaninchen). — HANDOVSKY, H.: Arch. f. exper. Path. **134**, 324 (1928) (Kaninchen). — BURN, J. H., u. H. W. LING: J. of Physiol. **65**, 191 (1928) (Ratten). — SATOH, H.: Tohoku J. exper. Med. **13**, 6 (1929) (Hunde, Kaninchen). — PEYER, G.: Biochem. Z. **206**, 3 (1929) (Kaninchen). — SAHUYN, M., u. J. M. LUCK: J. of biol. Chem. **85**, 1 (1930) (Kaninchen). — CORKILL, B.: Biochemic. J. **24**, 779 (1930) (Mäuse). — Ders.: J. of Physiol. **75**, 29 (1932) (Opossum). — LAWRENCE, R. D., u. R. A. McCANCE: Biochemic. J. **25**, 570 (1931) (Ratten). — DE NAYER, P.: Arch. internat. Pharmacodynamie **42**, 461 (1932) (Kaninchen). — ALTHAUSEN, T. L.: Ann. int. Med. **6**, 193 (1932) (Kaninchen). — RATHERY, F., u. Mitarb.: Ann. de Physiol. **8**, 492 (1932) (Hunde).

<sup>1</sup> RUBINO, P., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1928**, 2196. — C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 178 (1928). — ALTHAUSEN.

<sup>2</sup> LAUFBERGER. — BERNHARD, F.: Biochem. Z. **157**, 396 (1925). — BINDI, N.: Arch. di Fisiol. **23**, 99 (1925). — RAPER, H. S., u. E. C. SMITH: J. of Physiol. **62**, 17 (1926). — BODO, R., u. H. P. MARKS: J. of Physiol. **65**, 48 (1928). — SATOH, H.: Tohoku J. exper. Med. **13**, 40 (1929).

<sup>3</sup> BINDI.

Es erhebt sich die Frage, ob Mehroxydation und Glykogenspeicherung groß genug sind, um das gesamte Verschwinden des Zuckers erklären zu können.

Zur Entscheidung dieser wichtigen Frage wurden an normalen Tieren einerseits und an insulinbehandelten Tieren andererseits vollständige Bilanzen des Kohlehydratbestandes (freier Zucker und Glykogen) in den ersten Stunden nach Zuckerezufuhr bei gleichzeitiger Messung der Oxydationsgröße und des respiratorischen Quotienten durchgeführt. Derartige Bilanzversuche<sup>1</sup> wurden von LESSER sowie von CORI und ihren Mitarbeitern ausgeführt.

Es wurden Mäuse und Ratten, die unter gleichen Ernährungsbedingungen standen, verwandt. Nach Hungern erhielten die Tiere eine bestimmte Menge Zucker, dazu wurde bei einem Teil der Tiere gleichzeitig oder später Insulin gespritzt. Wechselnde Zeiten nach der Insulinzufuhr wurden die Tiere, deren Gasstoffwechsel bestimmt wurde, getötet, und der Gehalt des Körpers an Gesamtzucker und -glykogen wurde gemessen. Sowohl LESSER wie CORI schlossen aus ihren Versuchen, daß die Summe des mehroxydierten und des mehr zu Glykogen synthetisierten Zuckers der Menge des tatsächlich verschwundenen Zuckers so nahe kommt, daß jene beiden Ursachen allein das Verschwinden des Zuckers nach Insulin erklären können.

Es sei je eine Versuchsserie von LESSER und seinen Mitarbeitern an Mäusen (Tab. 32) und von CORI und CORI an Ratten (Tab. 33) wiedergegeben:

Tabelle 32 (nach LESSER u. Mitarb.).

Mäuse	Glucose mg/100 g Tier				wieder- gefunden %
	injiziert	ver- schwun- den	ver- brannt	zu Glykogen	
1. 38 Tiere, nur Glucose, nach 30 Minuten . . .	219	67	0	4	69,5
2. 48 Tiere, Gluc. + Ins., nach 30 Minuten . . .	218	141	128	} 17	90,0
46 Tiere, ebenso, nach 40 Minuten. . . . .	220	155	159		103,0

Tabelle 33 (nach CORI u. CORI).

Ratten	Von 100 Teilen aufgenommener Glucose werden gespeichert			
	als Leber- glykogen	als sonst. Glykogen	ver- brannt	wieder- gefunden
1. nach 24 Stdn. Hunger, ohne Ins.	18	25	44	87
„ 24 „ „ mit „	6	36	49	91
2. „ 48 „ „ ohne „	16	36	38	90
„ 48 „ „ mit „	4	38	50	92

<sup>1</sup> BISSINGER, E., E. J. LESSER u. K. ZIPF: Klin. Wschr. 1923, 2233.  
— BISSINGER, E., u. E. J. LESSER: Biochem. Z. 168, 398 (1926). — LESSER,

Aus diesen Versuchen schlossen LESSER und CORI folgendes: Fast der gesamte, nach Insulin verschwundene Zucker wird oxydiert oder als Glykogen deponiert. Die Glykogenspeicherung ist in den Muskeln stärker als in der Leber, die sogar häufig glykogenärmer wird. Den Übergang von Zucker in eine andere Substanz nichtkohlehydratartiger Natur lehnt LESSER ab.

So überzeugend die wertvollen Versuche von LESSER und CORI aussehen — eine kritische Frage drängt sich auf: Kann man wirklich bei so kleinen Tieren, wie Mäusen und Ratten, aus kurzfristigen Bestimmungen des  $O_2$ -Verbrauches und des RQ die Größe der Zuckeroxydation mit einiger Sicherheit berechnen? Es wird viele Stoffwechselexperimentatoren geben, die diese Frage nicht ohne weiteres bejahen werden.

In DALES<sup>1</sup> Laboratorium wurden ähnliche Bilanzversuche ausgeführt. Bei eviszerierten, künstlich respirierten Katzen wurde dauernd Glucose in die Vene infundiert. Der Sauerstoffverbrauch wurde gemessen und der Glykogengehalt korrespondierender Muskeln sowie ihr Zuckergehalt vor und nach der Insulinzufuhr, die infundierte Zuckermenge, der Blutzuckerverlust und die Zuckerabgabe aus der Leber wurden bestimmt.

Nach Insulinzufuhr wurde mehr Zucker verbraucht. Der  $O_2$ -Verbrauch stieg an und der Glykogengehalt der Muskeln wurde größer. Eine Berechnung auf der Grundlage, daß der gesamte Mehrverbrauch an Sauerstoff auf eine Mehroxydation von Zucker entfiel, ergab, daß die Summe des mehr oxydierten und des mehr zu Glykogen synthetisierten Zuckers etwas größer war, als der Menge des mehr verschwundenen Zuckers entsprach. Als Beispiel sei folgender Versuch wiedergegeben:

Aus der Leber stammender Zucker . . . . .	0,934 g
Verlust der Muskeln an Zucker . . . . .	0,960 g
Verlust des Blutes an Zucker . . . . .	0,220 g
Infundierte Zuckermenge . . . . .	3,250 g
Summe des verschwundenen Zuckers . . . . .	<u>5,364 g</u>
Als Muskelglykogen abgelagerter Zucker . . . . .	2,82 g
Nach dem Sauerstoffverbrauch berechneter oxydierter Zucker	2,97 g
Summe . . . . .	<u>5,79 g</u>

BEST u. Mitarbeiter<sup>2</sup> haben, um verschiedenen Einwänden gegen die Ergebnisse dieser Versuche zu begegnen, die Experimente an dekapierten und eviszerierten Hunden wiederholt und die früheren Resultate bestätigt.

E. J., u. R. AMMON: *Ebenda* **202**, 294 (1928). — LESSER, E. J.: *Arch. f. exper. Path.* **128**, *Verh. Ber.* 24 (1928). — CORI, C. F., u. G. T.: *J. of biol. Chem.* **76**, 755 (1927). — *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 66 (1927). — *Biochem. Z.* **206**, 39 (1930).

<sup>1</sup> BEST, C. H., H. H. DALE, J. P. HOET u. H. P. MARKS: *Proc. roy. Soc. Lond. B* **100**, 55 (1926).

<sup>2</sup> BEST, C. H., u. Mitarb.: *Trans. roy. Soc. Canada* **25**, 93 (1931).

So bleibt also auch in diesen Versuchen kein Platz weder für unbekannte, nichtreduzierende Stoffe oder für Hexose-Phosphorsäureester, die sich nach Insulin vermehrt aus Zucker bilden. Aber es gibt eine Reihe von Beobachtungen, die für eine Steigerung der Hexose-Phosphorsäureveresterung sprechen.

### c) Bildung von Hexose-Phosphorsäure-Estern.

Es wird angenommen, daß die Muskeln die Glucose erst verwerten können, wenn sie in Hexose-Phosphorsäureester übergeführt worden ist. Nach manchen Autoren soll die Glucose auch vor der Synthese zu Glykogen mit Phosphorsäure verestert werden.

Auf diese Veresterung bezieht man den Abfall der anorganischen Phosphatmengen des Blutes normaler Tiere nach der Einspritzung von

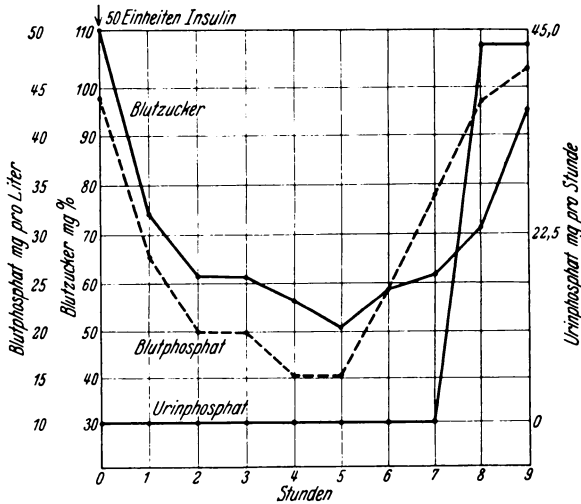


Abb. 58. Hund. Wirkung des Insulins auf Blutzucker und Blutphosphate. (Eadie, Macleod u. Noble.)

Zucker. Eine starke Abnahme der anorganischen Phosphate des Blutes, der ziemlich parallel mit der Blutzuckersenkung verläuft, tritt bei Schafen, Hunden, Katzen und Kaninchen auch nach der Einspritzung von Insulin auf<sup>1</sup> (Abb. 58). Bei der spontanen Erholung eines Tieres, das in einen

<sup>1</sup> HARROP, G. A., u. E. M. BENEDICT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 430 (1922/23). — WIGGLESWORTH, V. B., u. Mitarb.: J. of Physiol. **57**, 447 (1923). — BRIGGS, A. P., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **58**, 721 (1923/24). — WINTER, L. B., u. W. P. SMITH: J. of Physiol. **58**, 327 (1924). — MAZZOCCO, P., u. V. MÖRCRA: Rev. Asoc. méd. argent. **37**, 60 (1924). — SAVINO, E.: Ebenda **50**. — EADIE, G. S., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **72**, 614 (1925). — HÄUSLER, H., u. O. HEESCH: Pflügers Arch. **210**, 555 (1925). — VIRTANEN, A. J., u. H. KARSTRÖM: Z. physiol. Chem. **161**, 218 (1926). — TAKEUCHI, S.: Tohoku J. exper. Med. **11**, 327, 568 (1928). — KERR, ST. E.:

Insulinschock gebracht wurde, nehmen die Blutphosphate früher wieder zu als der Blutzucker. Eine Zuckereinspritzung während des Schockes läßt dagegen den Tiefstand der Phosphate unbeeinflußt.

Besonders stark ist der Abfall der Blutphosphate bei pankreasdiabetischen Hunden, die Insulin erhielten<sup>1</sup> (Abb. 59).

Die Senkung fehlt nicht bei eviszerierten Spinaltieren nach Insulin<sup>2</sup>, auch dann nicht, wenn bei ihnen so viel Zucker infundiert wird, daß keine Blutzuckersenkung nach der Insulineinspritzung auftritt. Auch in der Lymphe sinkt der Gehalt an anorganischen Phosphaten ab<sup>3</sup>.

Hieraus muß geschlossen werden, daß auch die Gewebe arm an anorganischen Phosphaten werden. Aber bei der Analyse der Muskeln<sup>4</sup> insulinvergifteter Kaninchen wurde zum Teil keine Phosphatabnahme gefunden. Auch in der Leber<sup>5</sup> sanken nach Insulin die anorganischen Phosphate nicht ab.

Über die Frage nach dem Verbleib der verschwundenen anorganischen Phosphate, im besonderen über die Frage, ob diese zur Hexose-Phosphorsäuresynthese verwandt werden, herrscht noch keine Übereinstimmung. Einige Untersucher fanden, daß der Gehalt der Muskeln

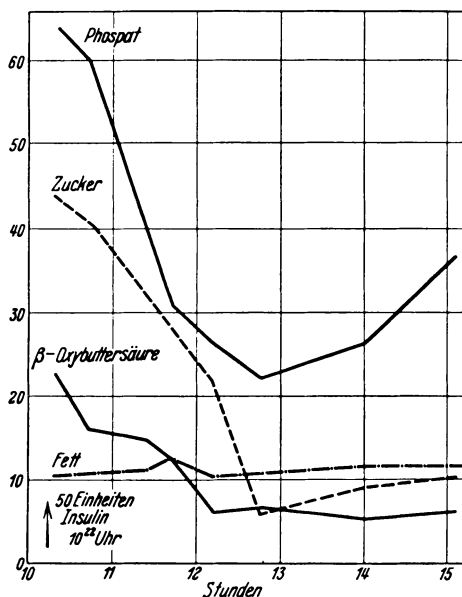


Abb. 59. Hund mit Pankreasdiabetes. Einige Tage ohne Insulin. Wirkung des Insulins auf Blutphosphate (mg %/100), Blutzucker (Centigramm %), Beta-oxybuttersäure (mg %), Blutfett (mg/ccm).

(Chaikoff, Macleod, Markowitz u. Simpson.)

J. of biol. Chem. **78**, 35 (1928). — BOLLIGER, A.: Z. exper. Med. **59**, 717 (1928). — HORSTERS, H.: Ebenda **66**, 89 (1929). — NAKAMURA, H.: Mitt. med. Akad. Kioto **3**, 217 (1929). — GOLDBLATT, M. W.: Biochemic. J. **24**, 1199 (1930). — Siehe auch CORI, C. F., u. G. T. CORI: J. of biol. Chem. **94**, 581 (1931).

<sup>1</sup> TAKEUCHI. — KERR. — CHAIKOFF, I. L. u. Mitarb.: Trans. roy. Soc. Canada Sect. V. **19**, 63 (1925). — Amer. J. Physiol. **74**, 36 (1925). — BOLLIGER. — Ders. u. F. W. HARTMAN: J. of biol. Chem. **64**, 91 (1925).

<sup>2</sup> BEST, C. H., u. Mitarb.: Proc. roy. Soc. Lond. B **100**, 32 (1926).

<sup>3</sup> TAKEUCHI.

<sup>4</sup> KAY, H. D., u. R. ROBISON: Biochemic. J. **18**, 1139 (1925). — HOET, J. P., u. H. P. MARKS: Proc. roy. Soc. Lond. B. **72** (1) (1926).

<sup>5</sup> CORI, C. F., u. H. L. GOLTZ: Amer. J. Physiol. **72**, 256 (1925).

an Hexose-Phosphorsäure-Estern der Kaninchen und Katzen, die Insulin erhielten, vermehrt ist<sup>1</sup>, aber andere vermißten jede Zunahme<sup>2</sup>. Auch BEST und seine Mitarbeiter fanden bei den eviszerierten Katzen, denen während einer Dauerinfusion von Zucker Insulin gegeben wurde, trotz der Abnahme der anorganischen Phosphate des Blutes keine Veresterung der Hexose

Zum Teil sind Gründe methodischer Art für die widersprechenden Befunde verantwortlich zu machen. Nach CORI und CORI<sup>3</sup> sind z. B. Kaninchen zur Feststellung des Hexosephosphorsäuregehaltes der Muskeln ungeeignet, weil keine konstanten Normalwerte zu erhalten sind; außerdem ist es notwendig, für diese Untersuchungen den Muskel dem *lebenden* Tier zu entnehmen.

CORI und CORI fanden an normalen Ratten im M. gastrocnemius im Mittel von 9 Versuchen Hexosemonophosphorsäure: Als Hexose berechnet 53,3 mg pro 100 g, als Phosphor berechnet 8,9 mg pro 100 g Muskel, bei einem Milchsäuregehalt von 10—25 mg%. Bei 24 Stunden hungernden Tieren wurden 60—90 Minuten nach der Injektion von 2 Einheiten Insulin bei bestehender Hypoglykämie im Durchschnitt aus 5 Versuchen folgende Werte gefunden: Als Hexose berechnet 107 mg% (96,3—119,5), als Phosphor berechnet 18 mg% (17,1—20,0).

Diese Erhöhung des Gehaltes an Hexosemonophosphorsäure fehlte bei Verhinderung der hypoglykämischen Erscheinungen durch gleichzeitig mit der Insulininjektion erfolgende Zuckerzufuhr und trotz hypoglykämischer Erscheinungen am nebennierenlosen Tier. Sie ist nach CORI demnach kein Insulineffekt, sondern die Folge der Wirkung des Adrenalins, das beim Auftreten der Hypoglykämie in vermehrter Menge aus den Nebennieren ausgeschüttet wird (siehe auch S. 427).

Nach KAY und ROBISON soll ein Teil des aus der Blutflüssigkeit verschwundenen Zuckers als Phosphorsäureester in den Blutkörperchen gestapelt werden. Aber KERR konnte diese Angaben nicht bestätigen.

Bei Hunden beobachtete LAWACZECK<sup>4</sup> während der Insulinhypoglykämie eine starke Zunahme der Phosphorsäureester des Blutes.

<sup>1</sup> AUDOVA, A., u. R. WAGNER: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 308 (1924). — KAY u. ROBISON. — HARROP u. BENEDICT. — WESSELKINA, W. M.: Z. exper. Med. **85**, 463 (1932). — KERR, S. E., u. M. E. BLISH: J. of biol. Chem. **97**, 11 (1932).

<sup>2</sup> EADIE u. Mitarb. — WIGGLESWORTH u. Mitarb. — SOKHEY, S. S., u. F. N. ALLAN: Biochemic. J. **18**, 1170 (1924). — NAKAMURA. — CORI u. GOLTZ. — COLLAZO, J. A., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1924**, 323.

<sup>3</sup> CORI, C. F., u. G. T. CORI: J. of biol. Chem. **94**, 581 (1931). — Ders.: Physiologic. Rev. **10**, 143 (1931).

<sup>4</sup> LAWACZECK, H.: Klin. Woch. **1925**, 1859.



Auf die zahlreichen Versuche an Muskelbrei<sup>1</sup> und Leberbrei<sup>2</sup> soll hier nicht näher eingegangen werden. Sie haben keinen eindeutigen Beweis für eine Förderung der Veresterung der Glucose mit Phosphorsäure erbracht. BRUGSCH glaubte aus seinen Versuchen schließen zu dürfen, daß Insulin die Hexosephosphatbildung aus Milchsäure aktiviert und dadurch die Glykogensynthese begünstigt. Aber CHAIKOFF konnte seine wesentlichen Ergebnisse nicht bestätigen.

Eindeutige Versuche an pankreasdiabetischen Tieren über den Einfluß des Insulins auf die Hexosephosphorsäureesterbildung liegen noch nicht vor<sup>3</sup>.

#### d) Übergang des Zuckers in unbekannte Verbindungen.

MACLEOD nahm in seinen älteren Arbeiten an, daß nach Insulin der Zucker zum Teil in Substanzen übergehe, die mit den üblichen analytischen Verfahren nicht nachweisbar seien. Es wurde oben schon ausgeführt, daß die Bilanzversuche nicht für die Richtigkeit dieser Hypothese sprechen.

Wenn erhebliche Mengen eines solchen Stoffes gebildet würden, müßte er in der Rest-C-Fraktion des Blutes und der Gewebsflüssigkeit enthalten sein. LAUFBERGER<sup>4</sup> fand aber, daß die Menge des Rest-C des Blutes nach Abzug des Zucker-C bei insulinvergifteten Tieren nicht erhöht war, sondern unverändert blieb; und GIGON<sup>5</sup> berichtet von einer Abnahme des Gesamt-C-Gehaltes des Blutes nach Insulininjektion beim Kaninchen, welche erheblich stärker war als der Abnahme des Blutzuckers entsprach.

#### e) Bildung von Fett aus Zucker. Anlagerung von Zucker an Eiweiß.

Bisher haben sich keine Beweise dafür erbringen lassen, daß unter dem Einfluß von Insulin aus Zucker Fett gebildet wird, wie es an sich durchaus möglich ist.

Im akuten Versuch an Mäusen, die so viel Insulin erhielten, daß hypoglykämische Krämpfe auftraten, erwies sich der Fettgehalt des gesamten Körpers als nicht sicher verändert<sup>6</sup>. Bei normal ernährten

<sup>1</sup> BRUGSCH, TH., u. Mitarb.: *Biochem. Z.* **158**, 144 (1925); **175**, 90 (1926). — RIESSER, O.: *Z. physiol. Chem.* **161**, 149 (1926). — BODNÁR, J., u. B. TANKO: *Biochem. Z.* **210**, 143 (1929).

<sup>2</sup> BRUGSCH, TH., u. Mitarb.: *Biochem. Z.* **147**, 117 (1924); **149**, 24 (1924); **155**, 459 (1925); **175**, 90 (1926); **188**, 147 (1927). — CHAIKOFF, I. L.: *Trans. roy. Soc. Canada* **1925**, 27.

<sup>3</sup> Siehe auch VIRTANEN, A. I.: *Biochem. Z.* **171**, 76 (1926). — WESSELKINA.

<sup>4</sup> LAUFBERGER, V.: *Z. exper. Med.* **42**, 570 (1924).

<sup>5</sup> GIGON, A.: *Schweiz. med. Wschr.* **1924**, 1126; **1925**, 543, 968.

<sup>6</sup> RAPER, H. S., u. E. C. SMITH: *J. of Physiol.* **60**, 41 (1924/25). — Siehe auch SATOH, H.: *Tohoku J. exper. Med.* **13**, 6 (1929).

Ratten, die längere Zeit hindurch Insulin erhielten, war der Fettgehalt des gesamten Körpers etwas erhöht<sup>1</sup>. An dezerebrierten Katzen nahm der Muskelfettgehalt zu, der Leberfettgehalt ab; diese Veränderungen fehlten, wenn gleichzeitig mit dem Insulin Zucker gegeben wurde<sup>2</sup>.

In der akuten Insulinvergiftung erwies sich auch der Leberfettgehalt von Mäusen und Kaninchen als nicht verändert<sup>3</sup>. Nur THEIS beobachtete bei Kaninchen eine Erhöhung der Neutralfette bei gleichzeitiger Verminderung der Lipoide der Leber. Dagegen fanden HEPNER und WAGNER nach kleinen Insulingaben bei Kaninchen nicht nur keine Vermehrung, sondern eine Verminderung der Leberfettmengen.

Die Frage der Umbildung von Zucker in Fett ist noch nicht zu beantworten. Es fehlt an langfristigen Fettbilanzversuchen an Tieren, die fettarm ernährt werden und teils nur Zucker, teils Zucker und Insulin erhalten. An Hunden, bei denen der Fettgehalt der Organe nach acht-tägiger Glykogenmast ohne und mit gleichzeitigen Insulininjektionen verglichen wurde, stellten SOPP und SELBACH<sup>4</sup> eine Abnahme des Fettgehaltes der Leber und eine Zunahme des Herz- und Skelettmuskelfettes fest. Während der Insulinperiode war der Fettgehalt des Blutes erniedrigt.

Unter dem Einfluß von Insulingaben soll bei Ziegen der Fettgehalt der Milch zunehmen<sup>5</sup>.

Besonders französische Forscher<sup>6</sup> glaubten nachweisen zu können, daß unter Insulineinfluß der sogenannte eiweißgebundene Zucker mit Absinken des freien Blutzuckers zunimmt. Aber bei Nachuntersuchungen konnten sich verschiedene Autoren<sup>7</sup> nicht von der Richtigkeit dieser Theorie überzeugen.

#### D. Die Neubildung von Zucker nach Insulin.

Zweifellos gibt es Bedingungen, unter denen der tierische Körper in der Zeiteinheit ein weit größeres Plus an Kohlehydraten verbraucht, als es in den einer Insulineinspritzung folgenden Stunden der Fall ist — in erster Linie ist an starke körperliche Arbeit zu denken —, ohne daß es zu einer

<sup>1</sup> ONAHARA, K.: *Biochem. Z.* **162**, 51 (1925).

<sup>2</sup> RAPER u. SMITH.

<sup>3</sup> DUDLEY, H. W., u. G. FR. MARRIAN: *Biochemic. J.* **17**, 435 (1923). — SATOH. — THEIS, E. R.: *J. of biol. Chem.* **77**, 75 (1928). — HEPNER, J., u. O. WAGNER: *Biochem. Z.* **193**, 187 (1928).

<sup>4</sup> SOPP, J. W., u. H. SELBACH: *Pflügers Arch.* **231**, 543 (1933).

<sup>5</sup> BÜRGER, M., u. W. RÜCKERT: *Z. physiol. Chem.* **196**, 169 (1931).

<sup>6</sup> BIERRY, H., u. Mitarb.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **90**, 615 (1924). — NITZESCU, I. I., u. C. POPESCU-INOTESTI: *Ebenda* 536. — SCOTT, D. A., u. C. H. BEST: *Amer. J. Physiol.* **68**, 144 (1924).

<sup>7</sup> MC CORMICK, N. A., u. Mitarb.: *J. of Physiol.* **57**, 234 (1923). — *Amer. J. Physiol.* **63**, 189 (1923). — STAUB u. FRÖHLICH: *Nach STAUB, H.: Insulin*, 2. Aufl. 1925 (Lit.).

erkennbaren oder erheblichen Blutzuckersenkung kommt. Der Körper muß also die Fähigkeit haben, den verbrauchten Zucker aus irgendwelchen Reserven zu ersetzen.

Besonders durch LAUFBERGER<sup>1</sup> wurde mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß aus den Kohlehydratreserven des Körpers allein nur für kurze Zeit so viel Zucker nachgeliefert werden kann, um die Oxydationen des ruhenden oder gar des arbeitenden Organismus zu decken, und den Zuckergehalt auf normaler Höhe zu halten.

Bei der Maus beträgt der Gesamtvorrat an Kohlehydraten nur etwa 170 mg Zucker pro 100 g. Wenn sie aber ihre Oxydationen allein auf Kosten von Kohlehydraten bestreitet, braucht sie in jeder Stunde etwa 560 mg pro 100 g — das ist also über das Dreifache des gesamten Kohlehydratvorrates<sup>2</sup>.

Auch ohne nähere Stoffwechselanalysen ist es nach dem Gesagten klar, daß in der Insulinhypoglykämie der Mechanismus der Zuckernachlieferung gehemmt sein muß. Wäre dieser Mechanismus intakt, so würde der Blutzuckerspiegel trotz der Aufladung der Glykogenbestände und der Mehrverbrennung annähernd normal bleiben.

Aus den Versuchen an leberlosen Tieren (siehe S. 317) ergibt sich, daß die Nachlieferung des Zuckers in allererster Linie von den Leberzellen besorgt wird. Aus dem Muskelglykogen bilden leberlose Tiere nur kleine Zuckermengen; eine Neubildung von Zucker aus Eiweiß oder Fett ist für die Muskelzellen überhaupt nicht erwiesen.

Es sind also in diesem Abschnitt folgende Fragen zu untersuchen:  
Welches ist der Insulineinfluß auf

- a) die Lieferung von Zucker aus den Glykogen- und Hexosephosphorsäureester-Beständen des Körpers;
- b) die Neubildung von Zucker aus Fett und Eiweiß.

#### a) Bildung von Zucker aus den Glykogenreserven und aus den Hexose-Phosphorsäure-Estern.

Die Glykogenolyse in der Leber und in den Muskeln steht nach der Zufuhr einer hypoglykämieerzeugenden Insulinmenge unter zwei in entgegengesetzter Richtung wirkenden Einflüssen.

Der erste Einfluß besteht in einer Hemmung der Glykogenolyse, die besonders an der Leber näher untersucht worden ist.

An Kaltblüterlebern<sup>3</sup> ist diese Hemmung der Glykogenolyse bei der

<sup>1</sup> LAUFBERGER, V.: *Klin. Wschr.* **1924**, 264. — *Z. exper. Med.* **42**, 570 (1924). — S. auch CACCURI, S., u. L. DI PRISCO: *Clin. med. ital.* **63**, 937 (1932).

<sup>2</sup> BEST, C. H., u. Mitarb.: *Proc. roy. Soc. Lond. B* **100**, 55 (1926).

<sup>3</sup> LESSER, E. J.: *Biochem. Z.* **140**, 437 (1923). — MACLEOD, J. J. R., u. E. NOBLE: *J. of Physiol.* **33**, 58 (1923). — ISSEKUTZ, B. v.: *Biochem. Z.* **147**, 264 (1924). — CORI, C. F., u. K. W. BUCHWALD: *J. of biol. Chem.* **87**, XXXVIII (1930).

Durchströmung der ausgeschnittenen Organe nach dem Zusatz von Insulin zwar nicht nachzuweisen; vielmehr bleibt die in der Zeiteinheit abgegebene Zuckermenge annähernd die gleiche. Dies gilt auch für die durchströmte Leber pankreasdiabetischer Frösche. Aber wenn man den Tieren am Tage vor der Entnahme der Leber Insulin einspritzt, dann erweist sich die Zuckerabgabe auf  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$  des Normalbetrages herabgesetzt.

Für eine Hemmung der Glykogenolyse in der Warmblüterleber sprechen die Zuckerbestimmungen von MOLITOR und POLLAK<sup>1</sup> in der Leber und im Leberblut während der Insulinwirkung. Der Leberzucker-gehalt sinkt auf nahezu gleiche Werte ab wie der Zuckergehalt des Leberblutes, auch wenn genügend Glykogen in der Leber vorhanden ist, um die Hypoglykämie zu verhindern.

Bei Säugetieren<sup>2</sup> kommt aber die Hemmung der Glykogenolyse in der Leber durch Insulin besonders klar zum Ausdruck, wenn insulin-behandelte Tiere Einflüssen ausgesetzt werden, die den Glykogenabbau in der Leber begünstigen. Wie S. 426 näher ausgeführt wird, hemmt z. B. Insulin die durch Adrenalin geförderte Glykogenolyse. Gleiches gilt für die Leberglykogenolyse nach Erstickung (die vermutlich mit der Adrenalinglykogenolyse wesensgleich ist.) Während die Erstickung bei den Kontrolltieren den durchschnittlichen Gehalt der Leber an Glykogen von 8,9 auf 3,1% herabsetzte, betrug der durchschnittliche Leberglykogenwert der erstickten Kaninchen, die Insulin erhalten hatten, 5,47%. Auch die Glykogenverarmung der Leber (und der Muskeln) bei der Vergiftung mit Cyankalium wird durch Insulin gehemmt<sup>3</sup>.

Der Zusatz von Insulin zu der Durchströmungsflüssigkeit, die in die Blutgefäße der isolierten Leber normaler oder pankreasdiabetischer Tiere eingeleitet wird, hat keine sichere Hemmung der Glykogenolyse zur Folge<sup>4</sup>, dagegen wird auch bei dieser Versuchsanordnung die Adrenalinglykogenolyse gehemmt.

Eine starke Glykogenolysehemmung wurde an den Lebern von Mäusen beobachtet, die  $\frac{1}{2}$  Stunde vor der Leberentfernung Insulin erhalten hatten<sup>5</sup>. Die Glykogenolyse war fast völlig gehemmt. (Wie aus diesen, so geht auch aus anderen Versuchen, vor allem von CORI, hervor, daß die Beachtung der *zeitlichen* Verhältnisse für die Entschei-

<sup>1</sup> MOLITOR, H., u. L. POLLAK: Arch. f. exper. Path. **162**, 488 (1931).

<sup>2</sup> CHAIKOFF, I. L.: Trans. roy. Soc. Canada **1925**, 83.

<sup>3</sup> KOYASAKO, T.: Fol. endocrin. jap. **6**, 117 (1931).

<sup>4</sup> BERNHARD, F.: Biochem. Z. **157**, 396 (1925). — BRUGSCH, TH., u. H. HORSTERS: Ebenda **155**, 459 (1925). — BURN, J. H., u. H. P. MARKS: J. of Physiol. **61**, 497 (1926). — BORNSTEIN u. Mitarb. nach BORNSTEIN, A.: Klin. Wschr. **1924**, 681. — Vgl. auch BODO, R. C., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **103**, 5, 18 (1933).

<sup>5</sup> SIEGEL, R.: Klin. Wschr. **1929**, 1069, 1655.

derung der Frage, ob Insulin eine Hemmung der Glykogenolyse verursacht, wichtig ist<sup>1</sup>.)

An überlebenden Leberschnitten normaler Kaninchen sowie normaler und pankreasdiabetischer Hunde ist ebenfalls eine sehr starke Hemmung der Glykogenolyse festzustellen, wenn den Tieren Insulin eingespritzt worden ist<sup>2</sup>.

Die Hemmung der Glykogenolyse in den *Muskeln* durch Insulin wurde in den oben erwähnten Erstickungsversuchen klar; nach der Erstickung hatten normale Kaninchen einen Muskelglykogenwert von 0,39%, insulinbehandelte von 0,49%.

Einen deutlichen Hinweis auf die hemmende Wirkung des Insulins auf die Glykogenolyse geben die Versuche am überlebend arbeitenden Hundeherzen<sup>3</sup>. Ließen CRUICKSHANK und STARTUP das Herz im Herz-Lungen-Präparat mit Blut arbeiten, dessen Zuckergehalt unter 0,1% lag, so nahm mit dem Absinken des Blutzuckers auch der Glykogengehalt des Herzens fortgesetzt ab und der RQ blieb = 1. Wurde aber bei Hypoglykämie Insulin gegeben, so sank der RQ ab. Der aus dem Blute verschwindende Zucker wurde in größerem Umfange zu Glykogen synthetisiert als aus dem Glykogengehalt des Herzens Kohlehydrat in den Verbrennungsprozeß eingeschoben wurde. Der Glykogenbestand des Herzens wird also durch Insulin geschont.

Am überlebenden *Zentralnervensystem* des Frosches scheinen kleine Insulingaben die Glykogenolyse zu hemmen<sup>4</sup>.

Die diastatische Wirksamkeit des *Blutes*<sup>5</sup> wird bei normalen Kaninchen und pankreasdiabetischen Hunden durch Insulin nicht eindeutig verändert.

Aus den oben erwähnten Ergebnissen der so zahlreichen Analysen der Leber und der Muskeln von Tieren, die Insulin in blutzuckersenkender oder gar krampfauslösender Menge erhielten, folgt, daß in diesen Fällen in der Regel eine sehr starke Glykogenverarmung der genannten Organe eintritt.

Es ist zweifelhaft, ob Insulin unter bestimmten Bedingungen eine unmittelbare glykogenolytische Wirkung entfalten kann. Zwar sprechen die

<sup>1</sup> CORI, C. F.: Physiologic. Rev. **11**, 143 (1931). — Siehe auch STAUB, H.: Handb. norm. path. Physiol. XVI, Correl. II/1 557 (1930). — Derselbe in FRÄNKEL, H.: Der Weg zur rationellen Therapie. Leipzig 1933. S. 67.

<sup>2</sup> GRAFE, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **119**, 91 (1927); **120**, 359 (1927).

<sup>3</sup> SATOH, H.: Tohoku J. exper. Med. **13**, 292 (1929). — CRUICKSHANK, E. W. H.: Amer. J. Physiol. **90**, 322 (1929). — Derselbe: J. of Physiol. **76**, 6 P. (1932). **79**, 2 P. 1933. — Derselbe u. C. W. STARTUP: Ebenda **77**, 365 (1933).

<sup>4</sup> WINTERSTEIN, H., u. E. HIRSCHBERG: Z. physiol. Chem. **159**, 351 (1925).

<sup>5</sup> KUDRJAWZEWA, A.: Z. exper. Med. **44**, 313 (1925). — MARKOWITZ, J.: Trans. roy. Soc. Canada **1925**, 141. — Ders. u. H. B. HOUGH: Amer. J. Physiol. **75**, 571 (1926). — REID, E.: J. of biol. Chem. **97**, L (1932). — Derselbe u. Mitarb.: Ebenda **99**, 607, 615 (1933).

Blutzuckeranalysen an Tieren, denen das Insulin in die Pfortader eingespritzt wurde, für die Möglichkeit einer solchen direkten glykogenolytischen Insulinwirkung, denn man fand bei diesen Tieren vor der Hypoglykämie eine Hyperglykämie<sup>1</sup>. Aber reines, krystallisiertes Insulin verursacht diese primäre Hyperglykämie nach Einspritzung in die Pfortader nicht. Siehe die Ausführungen auf S. 364.

Die Glykogenverarmung der Leber und der Muskeln ist offenbar die indirekte Folge der Blutzuckersenkung. Trotz der Erschwerung der Glykogenolyse sind die durch sie ausgelösten glykogenolysefördernden Einflüsse stark genug, die Reservekohlehydrate der Muskeln und der Leber zu mobilisieren. Zu den Muskeln kommen diese Einflüsse zum Teil auf den Nervenbahnen. Denn die zuvor ausgeführte Entnervung, die das Zittern der Muskeln und ihre Krämpfe in der Hypoglykämie natürlich ausschließt, schützt die Muskeln vor dem Glykogenverlust<sup>2</sup>. Die ungemein starke Glykogenverarmung der im Insulinkampf gestorbenen Tiere ist die Ursache des raschen Eintritts der Totenstarre<sup>3</sup>. Diese Zuckermobilisation in der Insulinhypoglykämie muß der Insulinwirkung entgegengerichtet sein.

Wenn man feststellen konnte, daß die Entfernung des Sympathikus<sup>4</sup>, die Durchtrennung der Splanchnicusnerven<sup>5</sup> und eine Ergotaminvorbehandlung<sup>6</sup> die Wirkung des Insulins auf den Blutzucker wesentlich verstärkt, so darf dies wohl auf eine Hemmung der Leberglykogenolyse (unmittelbar oder mittelbar durch Ausschaltung der Nebennieren, siehe S. 428) bezogen werden.

Wie BARBOUR und Mitarbeiter<sup>7</sup> nachwies, ist die Tendenz zur Glykogenolyse an der Leber stärker ausgeprägt als an den Muskeln (siehe Abb. 60). Das trifft auch zu für Hungertiere jener Tierarten, bei

<sup>1</sup> BÜRGER, M., u. H. KRAMER: *Z. exper. Med.* **65**, 487 (1929); **67**, 441 (1929). — COLLENS, W. S., u. J. R. MURLIN: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 485 (1929). — BEST, C. H., u. Mitarb.: *Proc. roy. Soc. Lond. B* **100**, 32 (1926). — S. a. AUBERTIN, E., u. E. TRINQUIER: *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 583 (1933).

<sup>2</sup> BEST u. Mitarb. — BAUR, H.: *Beitr. path. Anat.* **83**, 1 (1929).

<sup>3</sup> BAUR, H., u. Mitarb.: *Münch. med. Wschr.* **1924**, 169, 541. — HOET, J. P., u. H. P. MARKS: *Proc. roy. Soc. Lond. B* **100**, 72 (1926). — MUTHMANN, W.: *Z. exper. Med.* **81**, 13 (1932).

<sup>4</sup> DWORKIN, S.: *Amer. J. Physiol.* **98**, 467 (1931). — S. a. TAKATO, G., u. F. P. CUTHBERT: *Ebenda* **102**, 614 (1932).

<sup>5</sup> Siehe Bd. I, S. 339. — BURN, J. H., u. H. P. MARKS: *J. of Physiol.* **60**, 131 (1925). — RUPP, F.: *Z. exper. Med.* **44**, 476 (1925). — DRESEL, K., u. F. OMONSKY: *Ebenda* **55**, 371 (1927). — SAHUYN, M., u. N. R. BLATHERWICK: *J. of biol. Chem.* **79**, 443 (1928).

<sup>6</sup> BURN, J. H.: *J. of Physiol.* **57**, 318 (1923). — MAGENTA, M. A., u. A. BIASSOTTI: *C. r. Soc. Biol. Paris* **90**, 249 (1924). — CORKILL, B.: *J. of Physiol.* **75**, 381 (1932). — Siehe dagegen: ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: *Pflügers Arch.* **207**, 222 (1925). — Siehe auch ERNST, Z., u. E. HAINZ: *Z. klin. Med.* **119**, 545 (1932). — HÖGLER, F., u. F. ZELL: *Z. exper. Med.* **86**, 160 (1933).

<sup>7</sup> BARBOUR, A., O., u. Mitarb.: *Amer. J. Physiol.* **80**, 243 (1927).

denen unter dem Einfluß von Insulin eine Abnahme des Glykogengehaltes der Leber festgestellt wurde<sup>1</sup>.

Der Glykogengehalt des Herzens<sup>2</sup> blieb auch dann hoch, wenn Insulinkrämpfe auftraten.

Der Glykogengehalt des Gehirnes<sup>3</sup> nimmt bei insulinvergifteten Tieren sogar zu.

Ähnlich wie auf die Glykogenolyse scheint Insulin auf die Hexose-Phosphorsäure-Esterspaltung einzuwirken. Aber die Zahl der einschlägigen Versuche ist zu gering, um Genaueres aussagen zu können.

Die Nieren insulinvergifteter Mäuse spalten zugesetztes hexose-diphosphorsaures Natrium schlechter als die Nieren gesunder Mäuse<sup>4</sup>. Zu Gewebsbrei zugefügtes Insulin war dagegen ohne Einfluß auf die Spaltung der genannten Verbindung<sup>5</sup>. Nach COLLAZO und Mitarbeitern ist der Abbau der Hexose-Phosphorsäure-Ester in der Muskulatur der mit Insulin behandelten Meerschweinchen nicht gehemmt, eher gefördert<sup>6</sup>. Nach dem Insulinkramptod sind die Muskeln sehr arm an Hexose-Phosphorsäure-Estern; wie beim Glykogen schützt die Entnervung gegen diesen Verlust<sup>7</sup>.

Zusammenfassend ist demnach festzustellen, daß das Insulin erschwerend auf die Nachlieferung des verschwindenden Zuckers aus

den Glykogenbeständen der Leber und der Muskeln einwirkt, daß aber in der ausgesprochenen Insulinhypoglykämie die die Glykogenolyse fördernden Einflüsse stark genug werden können, um trotz dieser Erschwerung der Glykogenolyse erhebliche Mengen von Zucker aus den Glykogenreserven frei zu machen.

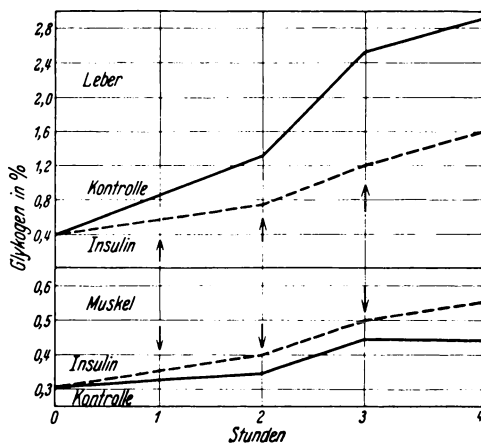


Abb. 60. Ratten gefüttert. Wirkung von Insulin auf Leber- und Muskelglykogen. Fütterung bei Zeit 0. Wiederholte Insulingabe, jedesmal bei den Pfeilen. (Barbour und Mitarbeiter.)

<sup>1</sup> siehe z. B. CORKILL, B.: *Biochemic. J.* **24**, 779 (1930). — LAWRENCE, R. D., u. R. A. MC CANCE: *Ebenda* **25**, 570 (1931).

<sup>2</sup> DUDLEY, H. W., u. G. FR. MARRIAN: *Biochemic. J.* **17**, 435 (1923). — HAENDEL, M., u. A. MUNILLA: *Biochem. Z.* **212**, 35 (1929).

<sup>3</sup> TAKAHASHI, K.: *Biochem. Z.* **154**, 444 (1924). — PEYER, G.: *Ebenda* **206**, 3 (1929).

<sup>4</sup> BARRENSCHEEN, K. H., u. R. BERGER: *Biochem. Z.* **189**, 302 (1927).

<sup>5</sup> TOENNIESSEN, E., u. W. FISCHER: *Z. physiol. Chem.* **161**, 254 (1926). — FORRAI, E.: *Biochem. Z.* **189**, 150, 155 (1927).

<sup>6</sup> COLLAZO, J. A., u. Mitarb.: *Klin. Wschr.* **1924**, 323.

<sup>7</sup> HOET, J. P., u. H. P. MARKS: *Proc. roy. Soc. Lond. B* **100**, 72 (1926).

## b) Bildung von Zucker aus Eiweiß und Fett.

Bei den Bestimmungen des Grundumsatzes und des respiratorischen Quotienten nach Insulin hat sich ergeben, daß die Gesamtverbrennungen durch Insulin nicht oder nur wenig gesteigert werden und daß der RQ erhöht wird. Diese Steigerung des RQ ist bei pankreasdiabetischen Tieren besonders stark, das heißt dann, wenn das zu den Oxydationen herangezogene Material vorwiegend Fett und Eiweiß ist. Diese Tatsachen lassen mit Sicherheit schließen, daß Insulin die Bildung von Zucker aus Fett und Eiweiß zurückdrängt.

Als Ausdruck der Hemmung der Zuckerbildung aus Eiweiß darf wohl die Hemmung des Eiweißumsatzes nach Insulin betrachtet werden (siehe S. 396).

## E. Fettstoffwechsel.

Es wurde weiter oben ausgeführt, daß der Einfluß des Insulins auf den Fettgehalt des Gesamtkörpers und der Leber normaler Tiere gering und nicht ganz eindeutig ist.

Viel einschneidender ist die Wirkung des Insulins auf den Fettstoffwechsel der Tiere, bei denen infolge einer Glykogenverarmung der Leber es zu einer Verlagerung des Körperfettes in die Leber gekommen ist. Innerhalb sehr kurzer Zeit nimmt bei *pankreasdiabetischen Hunden*<sup>1</sup> der Fettgehalt des Blutes ab und die in der Leber aufgestapelten Fettmengen verschwinden. BANTING und seine Mitarbeiter fanden z. B. bei insulinbehandelten pankreasdiabetischen Hunden nur 2,2—7,4% Leberfett, während die Lebern unbehauelter diabetischer Tiere 9,9 und 14,1% Fett enthielten. Gleichzeitig ging der Fettgehalt des Blutes von über 1% auf 0,5—0,3% herunter. HOTTA, dessen pankreasdiabetische Hunde einen Leberfettgehalt von 17—20% aufwiesen, sah unter der Insulinbehandlung eine Abnahme auf 2,4—7,2%, während der Fettgehalt der Skelettmuskulatur sich nicht sicher veränderte. Der Anteil an ungesättigten Fettsäuren am Gesamtfett der Leber und des Blutes nahm zu. (Durch Traubenzuckerzufuhr ohne Insulin konnte HOTTA den Leberfettgehalt der diabetischen Hunde auf 9—10% senken.)

Auch der Lipoidgehalt des Blutes der pankreasdiabetischen Tiere sinkt ab. Dagegen blieb der Fettgehalt des Herzens hoch.

Von französischen Autoren wird der Lunge die Fähigkeit der Fettsplattung zugeschrieben; nach Pankreasentfernung soll diese Fähigkeit verloren gehen und nach Insulineinspritzung wiederkehren<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> BANTING, F. G., u. Mitarb.: Trans. roy. Soc. Canada Sekt. V, 16, 39 (1922). — ALLEN, F. N., u. Mitarb.: Brit. J. exper. Path. 5, 75 (1924). — NITZESCU, I. I., u. J. COSMA: C. r. Soc. Biol. Paris 90, 538 (1924). — CHAIKOFF, I. L., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 74, 36 (1925). — MORIMOTO, M.: Pflügers Arch. 219, 733 (1928). — TANGL, H.: Biochem. Z. 241, 85 (1931). — HOTTA, S.: Tohoku J. exper. Med. 20, 79 (1932).

<sup>2</sup> NITZESCU, I. I., u. G. BENETATO: C. r. Soc. Biol. Paris 101, 71, 74 (1924). — HALDANE, J. B. S., u. Mitarb.: J. of Physiol. 59, 193 (1924/25).



Bei *phorrhizinvergifteten Tieren* soll durch Insulinzufuhr die Fettinfiltration der Leber ebenfalls beseitigt werden<sup>1</sup>.

Ob WERTHEIMERS Annahme, daß das verschwundene Fett in Kohlehydrat umgewandelt wird, zu Recht besteht, bedarf noch näherer Untersuchung. Bei fettgefütterten Ratten *hemmt* nämlich Insulin die Glykogenanreicherung der Leber<sup>2</sup>.

Bei Tieren, bei denen sich infolge Vitaminmangels eine Lipämie eingestellt hat, verschwindet diese nach Insulinzufuhr<sup>3</sup>. Dagegen scheint die Verfettung der Leber phosphorvergifteter Kaninchen durch Insulin nicht beseitigt zu werden<sup>4</sup>.

Die verminderte Hereinnahme des Fettes in die Oxydationen des Körpers begünstigt die Ablagerung des Fettes in seinen normalen Stapelplätzen. Magere pankreasdiabetische Tiere werden nach Insulinzufuhr wieder fett. Daß über die Fettablagerung bei normalen Tieren nach Insulin noch zu wenige Beobachtungen vorliegen, wurde oben erwähnt<sup>5</sup>.

Der Lipoidgehalt des Blutes normaler Tiere zeigt nach Insulin nur geringe Veränderungen<sup>6</sup>. Die milchige Trübung des Plasma, die sich bei Kaninchen nach lang anhaltender Cholesterinzufuhr einstellt, verschwindet und die Blutcholesterinwerte sinken ab<sup>7</sup>.

Der erhöhte Lipoidgehalt des Blutes bei Urannephritis<sup>8</sup> und bei Cyankaliumvergiftung<sup>9</sup> wird durch Insulingaben erniedrigt.

Die verschiedenen Formen der gesteigerten *Ketokörperbildung*, wie sie sich bekanntlich bei jeder Glykogenverarmung der Leber einstellen, lassen sich durch Insulinzufuhr beseitigen.

Dies gilt besonders für die pankreasdiabetische Ketokörperbildung<sup>10</sup>.

<sup>1</sup> WERTHEIMER, E.: Pflügers Arch. **213**, 280, 287, 298 (1926). — MÖBIUS, D.: Pflügers Arch. **224**, 511 (1930). — Siehe dagegen HAWLEY, E. E.: Amer. J. Physiol. **101**, 185 (1932).

<sup>2</sup> BURN, J. H., u. W. LING: J. of Physiol. **65**, 191 (1928). — KAPELLER-ADLER, R., u. M. RUBINSTEIN: Biochem. Z. **248**, 196 (1932).

<sup>3</sup> BICKEL, A., u. J. A. COLLAZO: Dtsch. med. Wschr. **1923**, 1408. — Siehe auch: ONAHARA, K.: Biochem. Z. **163**, 51 (1925).

<sup>4</sup> ARNDT, H. J., u. E. GREILING: Virchows Arch. **267**, 243 (1928).

<sup>5</sup> Siehe SCHUR, H.: Klin. Wschr. **1929**, 529. — Endokrinol. **5**, 282 (1929). — RAAB, W.: Wien. Arch. inn. Med. **17**, 439 (1929). — SANO, B.: Trans. jap. path. Soc. **17**, 176 (1929). — LÖW, A., u. A. KRČMA: Biochem. Z. **206**, 360 (1929). — Klin. Wschr. **1932**, 584.

<sup>6</sup> TUTKEWITSCH, L. M.: Arch. f. exper. Path. **144**, 55 (1929). — GOLD-BLATT, M. W.: Biochemic. J. **24**, 1199 (1930). — CHAMBERLAIN, E. N.: J. of Physiol. **70**, 441 (1931). — Löw u. KRČMA.

<sup>7</sup> ARNDT, H. J.: Arch. f. exper. Path. **119**, 254 (1927). — Siehe auch REMESOW, J., u. D. MATROSSOWITSCH: Z. exper. Med. **77**, 87 (1931).

<sup>8</sup> MAURIAC, P.: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 54 (1931).

<sup>9</sup> KUBO, S.: Fol. endocrin. jap. **7**, 169 (1931).

<sup>10</sup> BANTING, F. G., u. Mitarb.: Proc. roy. Soc. Canada Sekt. **V**, **16**, 43 (1922). — CHAIKOFF, I. L., u. Mitarb.: Ebenda **1925**, 63. — Amer. J. Physiol. **74**, 36

Der Gehalt des Blutes pankreasdiabetischer Hunde an Acetessigsäure und  $\beta$ -Oxybuttersäure beginnt schon in der ersten Stunde nach der Einspritzung von Insulin abzusinken und nach 3—4 Stunden ist ein sehr viel tieferer Wert erreicht (siehe Abb. 59 S. 385). Die Ausscheidung der Ketokörper in den Harn wird unter der Einwirkung einer Insulintherapie geringer oder sie hört ganz auf.

Die Acetonkörperbildung der überlebenden Leber prankeasdiabetischer Katzen wird durch Insulin ebenfalls vermindert<sup>1</sup>.

Weiter wird die Ketonurie phlorrhizinvergifteter Tiere durch Insulin aufgehoben<sup>2</sup>. Die Hungerketonurie<sup>3</sup> und die Anstauung von Säuren bei gewissen experimentellen Infektionskrankheiten und bei der Niereninsuffizienz werden durch Insulin beseitigt<sup>4</sup>.

Auch bei der Durchströmung normaler Lebern setzt Insulin die Acetonkörperbildung herab<sup>5</sup>.

Auf die Verbrennung der Acetonkörper scheint Insulin keinen Einfluß zu haben; die Geschwindigkeit, mit welcher acetessigsäures Natrium verschwindet, wenn es in die Blutbahn nierenloser Katzen eingespritzt wird, ist nach Insulin nicht erhöht<sup>6</sup>.

Dafür, daß das Insulin auf dem Umweg über die Wiederauffüllung der Leberglykogenspeicher, nicht aber unmittelbar antiketogen wirkt, spricht folgende Beobachtung: Es wurde schon (S. 395) erwähnt, daß Insulin bei fettgefütterten Ratten die Ablagerung von Glykogen in der Leber verhindert. Bei diesen Tieren stellt sich nach Insulininjektion eine Ketonurie ein als Folge der Glykogenarmut der Leber<sup>7</sup>.

#### F. Eiweißstoffwechsel.

Beim pankreasdiabetischen Tier bewirkt die Insulinzufuhr eine erhebliche Einschränkung des, wie früher erwähnt wurde, meist erhöhten Eiweißabbaues<sup>8</sup> (Tabelle 34). Die Stickstoffausscheidung nimmt stark ab.

(1925). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 212 (1927). — SOSKIN, S., u. W. R. CAMPBELL: Amer. J. Physiol. **90**, 524 (1929). — MACLEOD, J. J. R.: Lancet **2**, 383 (1930).

<sup>1</sup> BURN, J. H., u. H. P. MARKS: J. of Physiol. **61**, 497 (1926).

<sup>2</sup> RINGER, M.: J. of biol. Chem. **58**, 483 (1923/24). — MÖBIUS, W.: Pflügers Arch. **224**, 511 (1930).

<sup>3</sup> OSATA, SH.: Z. exper. Med. **51**, 488 (1926). — MAIGNON, F., u. E. KNITHAKIS: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 604 (1929). — BEHRE, J. A.: J. of biol. Chem. **92**, 679 (1931).

<sup>4</sup> OSATA. <sup>5</sup> LAUFBERGER, V.: Z. exper. Med. **42**, 570 (1924). — Siehe dagegen RAPER, H. S., u. E. C. SMITH: J. of Physiol. **62**, 17 (1926).

<sup>6</sup> BURN, J. H.: J. of Physiol. **60**, Proc. XVI (1925).

<sup>7</sup> BURN, J. H., u. H. W. LING: J. of Physiol. **65**, 191 (1928). — Siehe hierzu GOLDBLATT, M. W., u. R. W. B. ELLIS: Biochemic. J. **25**, 221 (1931).

<sup>8</sup> MC CARTHY, E. R., u. H. C. OLMSTED: Amer. J. Physiol. **65**, 252 (1923). — PAULESCO, N. C.: Arch. internat. Physiol. **17**, 85 (1921). — FRH. VON FALKENHAUSEN, M.: Arch. f. exper. Path. **109**, 249 (1925). — TAKEUCHI, S.: Tohoku J. exper. Med. **10**, 388 (1928). — SILBERSTEIN, F., u. Mitarb.: Biochem.

Dabei sinkt der Gehalt des Blutes an Rest-Stickstoff, Harnstoff und Aminosäuren erheblich ab. Auf den Harnsäure- und Kreatininstoffwechsel des pankreasdiabetischen Tieres scheint Insulin nur wenig einzuwirken<sup>1</sup>.

Tabelle 34 (nach FRH. VON FALKENHAUSEN).

Hündin 14,2 kg Art der Behandlung	Im Tagesharn			Im Blut	
	Gesamt- N g	Amino- N g	Zucker g	Rest- N mg %	Amino- N mg %
1. Tag: Pankreasentfernung					
2. Tag . . . . .	7,99	0,105	25,0	63	10,7
3. Tag . . . . .	—	—	35,2	50	10,0
4. Tag . . . . .	7,34	0,107	21,5	52	10,7
vom 5. Tage ab: tägl. 3 mal 5 Einheiten Insulin sub- cutan.					
5. Tag . . . . .	8,31	0,105	21,0	42	8,7
6. Tag . . . . .	4,54	0,098	10,3	44	8,7
7. Tag . . . . .	3,26	0,089	4,2	42	8,7

Auch bei phlorrhizindiabetischen Tieren schränkt Insulin den Eiweißzerfall ein und senkt die im Harn ausgeschiedene Stickstoffmenge<sup>2</sup>.

Die Angaben über die Beeinflussung der Stickstoffmenge des Harnes normaler Tiere durch Insulin sind widersprechend. Nach einigen Untersuchern sank sie etwas ab<sup>3</sup>. Ein Teil fand eine Vermehrung der Ausscheidung<sup>4</sup>, andere vermißten jede Veränderung<sup>5</sup>.

Die Ursache dieser Verschiedenheit der Versuchsergebnisse dürfte im wesentlichen auf die Verschiedenheit des Ernährungszustandes der Versuchstiere und der Insulindosierung zurückzuführen sein<sup>6</sup>.

Z. 213, 340 (1929). — SOSKIN, S., u. W. R. CAMPBELL: Amer. J. Physiol. 1929. — RALLI, E. P., u. A. M. TIBER: J. of Pharmacol. 57, 451 (1929).

<sup>1</sup> TAKEUCHI. — SILBERSTEIN u. Mitarb.

<sup>2</sup> NASH, TH. P. jr.: J. of biol. Chem. 58, 453 (1923/24). — RINGER, M.: Ebenda 483. — GAEBLER, O. H.: Ebenda 63, LI (1925). — SIMMICH, H.: Z. exper. Med. 48, 119 (1926). — Siehe dagegen CORI, C. F.: J. of Pharmacol. 23, 99 (1924).

<sup>3</sup> MACLEOD, J. J. R., u. F. M. ALLAN: Trans. roy. Soc. Canada 17, 47 (1923). — KUDRJAWZEWA, A.: Z. exper. Med. 44, 313 (1925). — MILHORAT, A. T., u. W. H. CHAMBERS: J. of biol. Chem. 77, 595 (1928). — TASAKA, S.: Fol. endocrin. jap. 6, 69 (1930). — OGAWA, T.: Fol. endocrin. jap. 7, 7 (1931).

<sup>4</sup> NASH, TH. P. jr.: J. of biol. Chem. 58, 453 (1923/24). — SOKHEY, S. S., u. F. M. ALLAN: Biochemic. J. 18, 1170 (1924). — LABBÉ, H., u. B. THÉODORESCO: C. r. Acad. Sci. Paris 180, 1438 (1925). — COURTINE, E.: Thèse de Paris 1928. — COLLAZO, J. A., u. M. HAENDEL: Dtsch. med. Wschr. 1923, 1546. — TAUBMANN, G.: Arch. f. exper. Path. 132, 124, 1928. S. a. POŁONOWSKI, M., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 108, 1252 (1931).

<sup>5</sup> GOLDBLATT, M. W., u. R. W. B. ELLIS: Biochemic. J. 25, 221 (1931).

<sup>6</sup> WADA, H.: Biochem. Z. 171, 218 (1926). — TAUBMANN. — AUBERTIN, E., u. J. MOLLARET: C. r. Soc. Biol. Paris 111, 177 (1932).

Dafür sprechen die langfristigen Versuche von AUBERTIN und MOLLARET<sup>1</sup> an Hunden im Stickstoffgleichgewicht. Während kleine Insulindosen bei geeigneter Ernährung zur Stickstoffretention führen, verursachen größere Dosen eine erhöhte N-Abgabe. Erhöhung der Insulindosis und Verminderung der Glykogenbestände des Organismus, z. B. durch unzureichende Ernährung, begünstigen den Stickstoffverlust. Andererseits kann die Wirkung hoher Insulindosen durch geeignete Zuckergaben verhindert werden.

Tabelle 35 (nach AUBERTIN und MOLLARET).

Hund 9,3 kg. Nahrung: 80 g Fleisch, 55 g Biskuit, 15 g Fett, 2 g Kochsalz. Tägliche N-Aufnahme = 3,783 g.

Periode in Tagen	Tägliche Insulingabe in Einheiten	N-Abgabe täglich g	Bilanz
7	—	3,547	+ 0,236
7	5	3,212	+ 0,571
7	8	3,592	+ 0,191
7	15	3,245	+ 0,538
7	30	3,322	+ 0,461
30	0	3,559	+ 0,224
7	15	3,804	— 0,021
7	15	3,761	+ 0,022
7	30	4,067	— 0,284
3	60*	2,830	+ 1,953

\* Zulage von 130 g Zucker zur Nahrung.

Bei der Blutanalyse<sup>2</sup> findet man in der Regel eine Abnahme des Reststickstoffes und besonders des Aminosäuren-Stickstoffes; der Aminosäuren-N kann bis um 30% vermindert werden. LUCK und Mitarb. fanden z. B. bei Kaninchen einen Abfall von durchschnittlich 9,8 mg% innerhalb einiger Stunden auf 6,5 mg% Aminosäuren-N. Diese Abnahme ist unabhängig vom Auftreten hypoglykämischer Krämpfe.

Auch im ganzen Körper insulinbehandelter Ratten ist der Gehalt<sup>3</sup> an Aminosäuren etwas vermindert, der an Harnstoff dagegen etwas vermehrt.

Über das Schicksal der verschwindenden Aminosäuren weiß man nichts Näheres. Die Annahme, daß sie zu einer vermehrten Zuckerbildung herangezogen werden, ist eine unbewiesene Hypothese. Eher

<sup>1</sup> AUBERTIN, u. MOLLARET,

<sup>2</sup> TASHIRO, K.: Tohoku J. exper. Med. 7, 268 (1926). — LUCK, J. M., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 77, 151 (1928). — KERR, ST. E., u. V. H. KRICKORIAN: J. of biol. Chem. 81, 421 (1929). — BISCHOFF, FR., u. M. L. LONG: J. of biol. Chem. 84, 629 (1929). — GOLDBLATT, M. W.: Biochemic. J. 24, 1199 (1930).

<sup>3</sup> KIECH, C. V., u. J. M. LUCK: J. of biol. Chem. 78, 257 (1928).

ist an eine Steigerung der Eiweißsynthese zu denken. Aber bei der histologischen Untersuchung der Leberzellen<sup>1</sup> fand man keine Hinweise auf vermehrte Eiweißspeicherung in ihnen.

Die Allantoinausscheidung des Hundes wird durch Insulin etwas vermehrt<sup>2</sup>; die Kreatinausscheidung des Kaninchens wird etwas vermindert<sup>3</sup>.

Der Eiweißabbau bei der Autolyse der Leber ist etwas vermindert, wenn den Tieren vor der Leberentnahme Insulin eingespritzt worden war. Dagegen hat der Zusatz von Insulin zu Leberbrei keinen Einfluß auf den autolytischen Eiweißzerfall<sup>4</sup>.

Der Glutathiongehalt der Leber, der Muskeln und des Blutes steigt nach der Insulinspritzung an<sup>5</sup>. Dementsprechend ist der Schwefelgehalt des Blutes erhöht<sup>6</sup>.

Bei der Muskelarbeit soll unter der Einwirkung des Insulins der Anstieg des *Ammoniaks* im Blut geringer sein als ohne Insulin<sup>7</sup>. Der Ammoniakgehalt des Gehirns (Kaninchen) und der Leber (Maus) soll nach großen Insulindosen herabgesetzt sein<sup>8</sup>. In Leberschnitten von Kaninchen, denen zuvor Insulin eingespritzt worden war, wurde weniger Ammoniak abgespalten<sup>9</sup>.

Der Gehalt des Blutes an *Ameisensäure* steigt bei pankreasdiabetischen und normalen Tieren nach Insulin an<sup>10</sup>. Der *Oxalsäuregehalt* soll abnehmen<sup>11</sup>.

Auf die *Paarung des Chloralhydrates mit der Glucuronsäure* hat Insulin keinen Einfluß<sup>12</sup>. Dagegen soll die Glucuronsäureabgabe nach Verfütterung von Benzoesäure etwas erhöht sein<sup>13</sup>.

Insulin und gleichzeitig dargereichter Zucker üben eine starke Schutzwirkung gegen *Blausäure* aus. Wahrscheinlich beruht diese Wirkung auf einer vermehrten Abspaltung von Dioxyceton, das ein sehr hohes Vermögen der Blausäureentgiftung besitzt<sup>14</sup>.

<sup>1</sup> PASCHKIS, K.: Klin. Wschr. **1929**, 1293.

<sup>2</sup> TAUBMANN, G.: Arch. f. exper. Path. **132**, 124 (1925).

<sup>3</sup> KUDRJAWZEWA, A.: Z. exper. Med. **44**, 313 (1925).

<sup>4</sup> SIMON, A., u. P. WEINER: Biochem. Z. **207**, 319 (1929).

<sup>5</sup> RUBINO, P., u. Mitarb.: Rev. Asoc. méd. argent. **41**, 587 (1928). — ZUNZ, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 223 (1931). — Derselbe: Arch. internat. Physiol. **35**, 65 (1932). — COLLAZO, J. A., u. C. PI-SUNER BAYO: Biochem. Z. **238**, 335 (1931). — Siehe dagegen SASAKI, T.: Fol. endocrin. jap. **6**, 25 (1930/31).

<sup>6</sup> CAHANE, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 644 (1932).

<sup>7</sup> SCHWARZ, H., u. M. TAUBENHAUS: Biochem. Z. **236**, 474 (1931).

<sup>8</sup> Dieselben: Ebenda **239**, 201 (1931). — SCHWARZ, H., u. H. DIDOLD: Ebenda **251**, 190 (1932).

<sup>9</sup> GRAFE, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. **119**, 91 (1927).

<sup>10</sup> VIALE, G.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **74**, 131 (1924).

<sup>11</sup> LOEPER, M., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 589 (1931).

<sup>12</sup> MATSUMOTO, A.: Acta Scholae med. Kioto **10**, 271 (1928).

<sup>13</sup> ISHII, R., u. Mitarb.: Fol. jap. pharmacol. **9**, 1 (1929). — KOYASAKO, T.: Fol. endocrin. Jap. **6**, 110 (1931). — QUICK, A. J.: J. of biol. Chem. **98**, 537 (1932).

<sup>14</sup> FORST, A. W.: Arch. f. exper. Path. **128**, 1 (1928). — S. auch KOYASAKO, T.: Fol. endocrin. jap. **6**, 117 (1931).

### G. Der Grundumsatz. Die Oxydationen.

Der Grundumsatz der pankreasdiabetischen Tiere, der meist erhöht ist (siehe S. 330), wird durch Insulin auf den normalen Wert herabgesetzt<sup>1</sup>. In Versuchen von BORNSTEIN und Mitarbeitern<sup>2</sup> an zwei pankreasdiabetischen Hunden wurde der Sauerstoffverbrauch nach Insulin dagegen nicht sicher verändert. (Er stieg etwas an, nämlich von 46,1 ccm/Min. auf 48,9 bzw. von 35,9 auf 37,9.) RING und HAMPEL<sup>3</sup> konnten nur in einem Teil der Fälle bei pankreaslosen Katzen eine Senkung des Stoffwechsels erzielen.

Die Angaben über den Einfluß des Insulins auf den Sauerstoffverbrauch oder die Kohlensäureabgabe normaler Tiere gehen sehr auseinander. Auf der einen Seite stehen

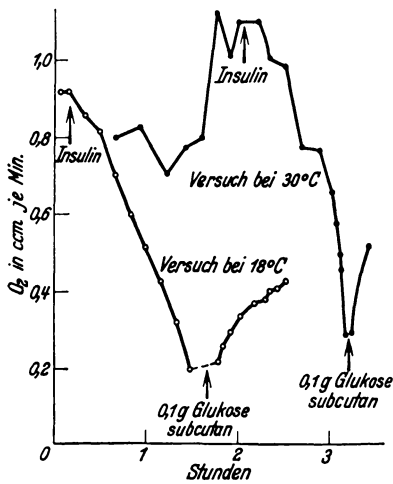


Abb. 61. Mäuse. Wirkung des Insulins auf den Sauerstoffverbrauch. Es wurde in beiden Versuchen jeweils 0,2 mg eines Insulinpräparates subcutan injiziert. (Dudley, Laidlaw, Trevan und Boock.)

Feststellungen, nach denen im hypoglykämischen Insulinschock außerordentlich starke Verminderungen des Gaswechsels vorkommen<sup>4</sup>. Bei Mäusen kann er z. B. auf unter die Hälfte des Normalwertes absinken. Bei Zuckerzufuhr kann mit dem Verschwinden der hypoglykämischen Erscheinungen der Gaswechsel sich wieder erholen.

Aber andere Untersucher fanden während der durch Insulin ausgelösten hypoglykämischen Erscheinungen Oxydationsvermehrungen<sup>5</sup>. Warum sich die Verbrennungsstärke der im Insulinschock untersuchten Tiere so verschieden verhält, kann zur Zeit nicht entschieden werden.

In der ersten Phase nach der Ein-

<sup>1</sup> HÉDON, L.: C. r. Acad. Sci. Paris **178**, 146 (1924). — Arch. internat. Physiol. **29**, 175 (1927).

<sup>2</sup> BORNSTEIN, A., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **43**, 376 (1924).

<sup>3</sup> RING, G. C., u. C. W. HAMPEL: Amer. J. Physiol. **102**, 460 (1932).

<sup>4</sup> DUDLEY, H. W., u. Mitarb.: J. of Physiol. **57**, XLVII (1923) (Mäuse, Meerschweinchen). — Siehe auch: LESSER, E. J.: Biochem. Z. **153**, 39 (1924). — BISSINGER, E., u. ders.: Ebenda **168**, 398 (1926) (Mäuse). — MATTON, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 361 (1924) (Kaninchen). — BIEDL, A.: Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Suppl. 59. — TSUBURA, SH.: Biochem. Z. **149**, 40 (1924) (Hunde).

<sup>5</sup> DICKSON, B. R., u. Mitarb.: Quart. J. exper. Physiol. **14**, 123 (1924) (Hunde). — MACLEOD, J. J. R.: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin 1926 (Hund). — TAYLOR, A. C., u. J. M. D. OLMSTED: Amer. J. Physiol. **73**, 17 (1926) (dezerebr., dekapit. Katzen). — SHINOBE, S.: Fol. endocrin. jap. **7**,

spritzung größerer Insulingaben oder nach kleineren Insulingaben oder nach gleichzeitiger Darreichung von Insulin und Zucker, d. h. wenn ein hypoglykämischer Schock nicht vorlag, wurde kein einheitliches Verhalten der Sauerstoffaufnahme oder Kohlensäureabgabe beobachtet<sup>1</sup>. Es braucht hier nicht auf die einzelnen Versuche eingegangen zu werden. Eines ergibt sich klar aus den Bestimmungen: Die Steigerung der Oxydationen nach Insulin ist, wenn sie überhaupt vorhanden ist, nur gering. Wenn also, wie früher ausgeführt wurde, Insulin eine starke Mehroxydation der Kohlehydrate bewirkt, darn muß diese vermehrte Kohlehydratverbrennung mit einer entsprechenden Abnahme der Oxydation von Fett und Eiweiß verbunden sein.

Besonders klar ergibt sich diese Tatsache aus den Versuchen von BOUCKAERT und STRICKER. Sie infundierten in die Vene eines Kaninchen die Mengen von 4 g Traubenzucker und 3 Einheiten Insulin pro Kilo und Stunde. Nach 2 Stunden war eine leichte Blutzuckersenkung eingetreten. Wenn dieser infundierte Zucker ohne Einschränkung anderer Oxydationen verbrannt worden wäre, hätte die Wärmeabgabe von 0,093 auf 0,593 Calorien pro Minute steigen müssen — sie stieg aber nur um 11%.

Bei der Analyse der Spanne im Sauerstoffgehalt des arteriellen und des venösen Beinblutes war trotz vermehrten Zuckerverbrauches keine Oxydationssteigerung festzustellen<sup>2</sup>.

Auf die Wärmebildung des gereizten Froschskelettmuskels hat Insulin weder in der anaeroben ersten noch in der aeroben zweiten Phase einen Einfluß<sup>3</sup>. Auch MEYERHOF<sup>4</sup> vermißte eine Änderung des Sauerstoff-

40 (1931) (Ratten). — Siehe auch GOLDBLATT, M. W., u. R. W. B. ELLIS: *Biochemic. J.* **25**, 221 (1931).

<sup>1</sup> BIEDL. — DICKSON u. Mitarb. — MACLEOD. — TSUBURA. — LESSER. — BISSINGER u. ders. — STAUB, H.: *Klin. Wschr.* **1923**, 2139 (Hund). — GABBE, E.: Ebenda 1321 (Ratten). — KROGH, A.: *Dtsch. med. Wschr.* **1923**, 1321 (kuraris. Kaninchen). — WEISS, R., u. M. REISS: *Z. exper. Med.* **38**, 496 (1923) (narkotis. Kaninchen). — LAUFBERGER, V.: *Z. exper. Med.* **42**, 570 (1924) (Ratten, Kaninchen, Hunde). — ARNOVLYÉVITCH, M., u. F. SCHMIDT: *C. r. Soc. Biol. Paris* **90**, 788 (1924) (narkotis. Kaninchen). — BOUCKAERT, J. P., u. W. STRICKER: Ebenda 100, 102 (Kaninchen). — HEYMANS, C., u. M. MATTON: *Arch. internat. Pharmacodynamie* **29**, 311 (1924). — HAWLEY, E. E., u. J. R. MURLIN: *Amer. J. Physiol.* **72**, 224 (1925); **75**, 107 (1925) (Kaninchen). — HÉDON, L., u. A. BARBEAU: *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 1344 (1925) (Kaninchen). — CHAIKOFF, I. L., u. J. J. R. MACLEOD: *J. of biol. Chem.* **73**, 725 (1927) (Kaninchen). — FÖRSTNER, E.: *Biochem. Z.* **194**, 422 (1928) (kuraris. Hunde). — CORI, C. F., u. G. T. CORI: *Biochem. Z.* **206**, 39 (1929) (Ratten). — CRUICKSHANK, E. W. H., u. C. W. STARTUP: *J. of Physiol.* **77**, 365 (1933) (Hunde, Katzen).

<sup>2</sup> KIMURA, K., u. H. TAKAHASHI: *Tohoku J. exper. Med.* **10**, 215 (1928).

<sup>3</sup> AZUMA, R., u. W. HARTREE: *Biochemic. J.* **17**, 875 (1923).

<sup>4</sup> MEYERHOF, nach TAKANE, H.: *Biochem. Z.* **171**, 403 (1930). — ROTH-SCHILD, P.: Ebenda **217**, 365 (1930).

verbrauches an isolierten Froschmuskeln, BRUGSCH und Mitarbeiter fanden keine Oxydationssteigerung durch Insulin an zerkleinerter Meerschweinchenmuskulatur<sup>1</sup>. Dasselbe negative Ergebnis hatte GRAFE mit seinen Mitarbeitern u. a. bei Untersuchungen des Sauerstoffverbrauches von ausgeschnittenen Zwerchfellstücken<sup>2</sup>. Am gleichen Versuchsmaterial beobachtete TAKANE<sup>3</sup> dagegen unter bestimmten Bedingungen Oxydationszunahmen nach Insulinzusatz.

Nach AHLGREN<sup>4</sup> vermehrt Insulin den Sauerstoffverbrauch von Froschmuskelbrei, wenn gleichzeitig Zucker zugesetzt wird, stärker als bei alleinigem Zuckerzusatz. Ohne Glucosezusatz ist nach ihm Insulin unwirksam.

Mit der Methylenblaumethode<sup>5</sup> gemessen, ergab sich eine Steigerung der Oxydationen von Frosch- und Warmblütermuskelbrei, Herz-, Nieren- und Gehirnbrei ebenfalls nur bei Glucoseanwesenheit (oder bei Anwesenheit von Glycerin) und überraschenderweise nur bei extremen Insulinverdünnungen ( $10^{-15}$ ), während stärkere Insulinkonzentrationen die Methylenblauentfärbungszeit verlängerten. Aus diesen Versuchen ist also kaum etwas über den physiologisch in Betracht kommenden Einfluß des Insulins auf die Oxydationen zu entnehmen.

Mit der Nitroreduktionsmethode<sup>6</sup> ergab sich an Kalt- und Warmblütermuskeln eine gewisse Steigerung der Reduktionskraft nach Insulin. Aber diese Wirkung schien den Untersuchern nicht spezifisch zu sein.

Am isolierten Froschherzen vermehrt Insulin den Sauerstoffverbrauch nicht<sup>7</sup>. Die Kohlensäurebildung isolierter Herzen pankreasdiabetischer Tiere<sup>8</sup> erwies sich in den Versuchen von BURN und DALE zwar als vermehrt, aber bei weitem nicht entsprechend dem Zuckermehrverbrauch. PESERICO vermißte sogar nach Insulinzusatz jeden gesetzmäßigen

<sup>1</sup> BRUGSCH, TH., u. Mitarb.: *Biochem. Z.* **158**, 144 (1925); **164**, 207 (1925).

<sup>2</sup> GRAFE, E., u. Mitarb.: *Arch. f. exper. Path.* **119**, 91 (1927). — BALTZER, A., GRAFE, E., u. F. PARTSCH: *Ebenda* **120**, 359 (1926). — REINWEIN, H., u. W. SINGER: *Biochem. Z.* **197**, 152 (1928). — PAASCH, G., u. H. REINWEIN: *Ebenda* **211**, 468 (1929). — Siehe auch MEYERHOF, O., u. K. LOHMANN: *Ebenda* **171**, 381 (1926).

<sup>3</sup> TAKANE, H.: *Biochem. Z.* **171**, 403 (1926).

<sup>4</sup> AHLGREN, G.: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **47**, 271 (1925). — *Ebenda* Suppl.-Bd. — *Klin. Wschr.* **1924**, 667, 1158, 1222. — Siehe auch BLIX, G.: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **47**, 295 (1925). — EULER, U. v.: *Arch. f. exper. Path.* **217**, 699 (1927). — HOLBØLL, Sv. A.: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **48**, 225 (1926). — NITZESCU, I., u. S. COSMA: *C. r. Soc. Biol. Paris* **90**, 1077 (1924). — EULER, U. v.: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **59**, 123 (1930) (Lit.).

<sup>5</sup> AHLGREN. — BLIX. — v. EULER.

<sup>6</sup> BORN, J., u. G. IVÁNOVICS: *Biochem. Z.* **173**, 190 (1926).

<sup>7</sup> EISMAYER, G., u. H. QUINCKE: *Z. Biol.* **90**, 57 (1930).

<sup>8</sup> BURN, J. H., u. H. H. DALE: *J. of Physiol.* **58**, 164 (1924). — PESERICO, E.: *Arch. di Fisiol.* **23**, 488 (1925).



Anstieg des Sauerstoffverbrauches (ohne Insulin betrug der  $O_2$ -Verbrauch im Durchschnitt 2,10 ccm pro Gramm und Stunde; nach Insulin 2,04 ccm). Am Herzen des diabetischen Hundes im Herzlungenpräparat<sup>1</sup> nahm nach Insulin die Kohlensäureproduktion beträchtlich zu, der Sauerstoffverbrauch stieg jedoch kaum an. Auch bei normalen überlebenden Herzen<sup>2</sup> hat Insulin keine oder nur eine sehr unbedeutende Oxydationssteigerung zur Folge. In den Versuchen von CRUICKSHANK und STARTUP am Herzlungenpräparat des Hundes war die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches, die durch Insulin verursacht wurde, erheblich kleiner als die, welche durch Zuckerzusatz zustandekam: z. B. stieg der  $O_2$ -Verbrauch von 4 ccm pro Gramm Herzmuskel und Stunde auf 4,37 ccm (d. h. um 10,5%), wenn der Zuckerspiegel des Blutes von 0,1 auf 0,15% erhöht wurde. Durch Zugabe von 10 Einheiten Insulin konnte nur eine weitere Steigerung auf 4,55 ccm (um 3,8%) erzielt werden.

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß Insulin den Sauerstoffverbrauch der überlebenden Epidermis verminderte, den der überlebenden Placentaschnitte aber vermehrte<sup>3</sup>.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß Insulin weder am ganzen Tiere noch an isoliertem Gewebe eine regelmäßige oder erhebliche Steigerung der Oxydationen bewirkt.

Auch bei der Untersuchung der Oxydierbarkeit bestimmter Stoffe fand man meist keine Steigerung nach Insulin.

So wird *Alkohol* und *Aceton* nicht rascher verbrannt, denn ihre Giftigkeit ist nach Insulin keine geringere<sup>4</sup>. *Phenol*, *Hydrochinon* und *Resorcin* werden nach Insulin sogar schlechter oxydiert<sup>5</sup>. Daß die Verbrennung der *Acetessigsäure* nach Insulin nicht vermehrt ist, wurde früher (siehe S. 396) erwähnt. *Milchsäure*, als Salz bei Mäusen eingespritzt, verschwindet nach Insulin nicht rascher, sie wird also offenbar nicht in verstärktem Maße oxydiert<sup>6</sup> (denn es ist ganz unwahrscheinlich, daß eine vermehrte Oxydation durch gleichzeitige Hemmung der Resynthese eines Teiles der Milchsäure zu Glykogen verdeckt wird).

Von der *Ameisensäure* wird angegeben, daß sie nach der Einspritzung als Natriumsalz unter dem Einfluß des Insulins in etwas größerem Umfang als normalerweise verbrannt wird<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> CRUICKSHANK, E. W. H.: J. of Physiol. **79**, 2 P. (1933).

<sup>2</sup> PESERICO. — VISSCHER, M. B., u. Mitarb.: J. of Physiol. **62**, 341 (1927). — BAYLISS, L. E., u. Mitarb.: Ebenda **65**, 33 (1928). — CRUICKSHANK, E. W. H.: J. of Physiol. **76**, 6 P. (1932). — Derselbe u. C. W. STARTUP: J. of Physiol. **77**, 365 (1933).

<sup>3</sup> WOHLGEMUTH, J.: Dtsch. med. Wschr. **1928**, 816.

<sup>4</sup> HIRSCHFELDER, A. D., u. H. C. MAXWELL: Amer. J. Physiol. **70**, 520 (1924).

<sup>5</sup> WYSS, F.: Nach Ber. Physiol. **35**, 699 (1926). — Siehe dagegen SHINGU, S.: Fol. endocrin. jap. **8**, 18 (1932).

<sup>6</sup> MAC GRATH, nach LESSER, E. J.: Arch. f. exper. Path. **128**, Verh. Ber. 28 (1928). — Siehe auch FUKUI, T.: Fol. endocrin. jap. **8**, 50 (1932).

<sup>7</sup> DE LUCIA, P.: Nach Ber. Physiol. **54**, 62 (1930).

Gegen eine allgemeine Steigerung des oxydativen Vermögens des Körpers spricht weiterhin auch die Tatsache, daß bei normalen Tieren nach Insulin der in den Harn ausgeschiedene, also der Oxydation entgangene Kohlenstoff an Menge nicht abnimmt<sup>1</sup>. (Bei avitaminotischen Hunden senkt dagegen Insulin die Mengen des desoxydablen C des Harnes und die Milchsäureausscheidung<sup>2</sup>.)

### H. Sonstige Wirkungen des Insulins.

**1. Wasser- und Salzhaushalt.** In sehr zahlreichen Arbeiten wurde der Einfluß des Insulins auf die Konzentration des Blutes, d. h. auf seinen Gehalt an Serumweiß, an Hämoglobin, auf seinen osmotischen Druck und auf seine Viscosität bestimmt, um Anhaltspunkte für die Wirkung des Insulins auf den Wasserhaushalt des Körpers zu gewinnen. Die Ergebnisse widersprechen einander. Zum Teil wurde nach der Insulin-einspritzung eine erhebliche Verwässerung des Blutes gefunden, zum Teil kam es zu einer Bluteindickung und Steigerung der Viscosität. Schließlich fehlt es auch nicht an negativen Befunden<sup>3</sup>.

Ob quantitative Momente für die Richtung der Wasserverschiebung zwischen Blut und Geweben bestimmend sind, bleibt noch näher zu untersuchen.

Auf die Harnmengen pankreasdiabetischer Tiere wirkt Insulin mit der Verminderung der Glykosurie hemmend ein. Bei normalen Tieren wird meist eine geringe Förderung der Harnabgabe beobachtet<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> WADA, H.: *Biochem. Z.* **171**, 218 (1926).

<sup>2</sup> BICKEL, A., u. KAUFFMANN-COSLA: *Ebenda* **166**, 251 (1925). — ROSENWALD, L.: *Ebenda* **168**, 324 (1926).

<sup>3</sup> KAY, H. D., u. W. SMITH: *J. of Physiol.* **59**, LXXXIV (1924/25). — HALDANE, J. B. S., u. dieselben: *Ebenda* 139. — OLMSTED, J. M. D., u. A. C. TAYLOR: *Amer. J. Physiol.* **69**, 142 (1924). — DRABKIN, D. L., u. D. J. EDWARDS: *Ebenda* **70**, 273 (1924). — Ders. u. H. SHILKRET: *Ebenda* **83**, 141 (1927). — DRABKIN, H. D.: *J. of Physiol.* **60**, 155 (1925). — DICKSON, B. R., u. Mitarb.: *Quart. J. exper. Physiol.* **14**, 123 (1924). — BEST, C. H., u. J. H. RIDOUT: *J. of biol. Chem.* **63**, 197 (1925). — HAMILTON, W. F., u. Mitarb.: *J. of Pharmacol.* **24**, 335 (1924). — LEVINE, V. E., u. J. J. KOLARS: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 169 (1925). — VOLLMER, H., u. J. SEREBRIJSKI: *Biochem. Z.* **158**, 366 (1925). — YAMAGUCHI, P.: *Tohoku J. exper. Med.* **9**, 551 (1927). — BANTING, F. G., u. C. H. BEST: *Amer. J. Physiol.* **59**, 479 (1922). — KUROKAWA, T.: *Ebenda* **10**, 64 (1928). — TAKEUCHI, S.: *Ebenda* **11**, 568 (1928). — KIMURA, K., u. H. TAKAHASHI: *Ebenda* **10**, 215 (1928). — KERR, St. E.: *J. of biol. Chem.* **78**, 35 (1928). — HORSTERS, H.: *Z. exper. Med.* **66**, 69 (1928). — KYLIN, E.: *Z. exper. Med.* **72**, 650 (1930). — *Klin. Wschr.* **1931**, 1034. — *Arch. f. exper. Path.* **161**, 692 (1931). — MALKIN, S. J.: *Klin. Wschr.* **1930**, 551. — TADA, S.: *Tohoku J. exper. Med.* **15**, 119 (1930). — OELKERS, H. A.: *Arch. f. exper. Path.* **160**, 9 (1931).

<sup>4</sup> COLLAZO, J. A., u. M. DOBREFF: *Biochem. Z.* **171**, 436 (1926). — LAMERS, K. L. E.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 1261 (1926). — TAKEUCHI, S.: *Tohoku J. exper. Med.* **10**, 388 (1928). — TASAKA, S.: *Fol. endocrin. jap.* **6**, 69 (1930). — POLONOWSKI, M., u. Mitarb.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 1252 (1931).

Der Wassergehalt der aus einer Fistel abgeleiteten Lymphe normaler und pankreasdiabetischer Tiere wird nach Insulin vermindert<sup>1</sup>.

Bei den zahlreichen Analysen der *anorganischen Salze* des Blutes, des Harnes und der Lymphe ergab sich, daß die Einspritzung von Insulin den Stoffwechsel der Salze mit Ausnahme der Phosphate nur wenig beeinflußt.

Wie oben berichtet wurde, sinkt nach Insulin der Gehalt des Blutes an anorganischen *Phosphaten* stets stark ab. Dieses Absinken ist nicht etwa die Folge einer vermehrten Abgabe, vielmehr sinken die Phosphatmengen des Harnes<sup>2</sup> zunächst ebenfalls ab. Später werden durch Mehrausscheidung die zurückgehaltenen Phosphate wieder ausgeschüttet (siehe Abb. 58 S. 386).

In den meisten Fällen fand man nach Insulin etwas erhöhte *Blutcalciumwerte*<sup>3</sup>. Besonders calciumreich sollen die Blutkörperchen werden. Vermutlich ist diese Calciumvermehrung die Folge der Erniedrigung der Phosphatmengen des Blutes. Auch die Lymphe wird calciumreicher<sup>4</sup>. Die Calciumausscheidung in den Harn wird bei pankreasdiabetischen Tieren durch Insulinzufuhr vermindert<sup>5</sup>, wohl als Folge der Beseitigung der Acidose.

Sowohl bei pankreasdiabetischen wie bei normalen Tieren sinkt der *Kaliumgehalt* des Blutes und der Lymphe ziemlich stark (bis um über  $\frac{1}{4}$  des Ausgangswertes) ab<sup>6</sup>.

Die Veränderungen des Gehaltes des Blutes an *Natrium* und *Magnesium* sind gering<sup>7</sup>. Der Gehalt an *Chloriden* steigt im Blut und auch in der Lymphe etwas an<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> MEYER-BISCH, R., u. Mitarb.: Pflügers Arch. **211**, 341 (1926). — TAKEUCHI, S.: Tohoku J. exper. Med. **11**, 568 (1928).

<sup>2</sup> HARROP, G. A., u. E. M. BENEDICT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 430 (1922/23). — MAZZOCCO, P., u. V. MORCRA: Rev. Assoc. méd. argent. **37**, 60 (1924). — BICKEL, A., u. KAUFFMANN-COSLA: Biochem. Z. **166**, 251 (1925). — BOLLIGER, A.: Z. exper. Med. **59**, 717 (1928). — HORSTERS, H.: Ebenda **66**, 89 (1929).

<sup>3</sup> STAUB, H., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1923**, 2337. — BRIGGS, A. P., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **58**, 721 (1923/24). — MAZZOCCO u. MORCRA. — DAVIES, D. TH., u. Mitarb.: Biochemic. J. **20**, 695 (1926). — BROUGHER, C. J.: Amer. J. Physiol. **80**, 411 (1927). — BÄR, C. F. J.: Endokrinol. **1**, 421 (1928). — TAKEUCHI, S.: Tohoku J. exper. Med. **11**, 327 (1928). — REED, J. C.: Amer. J. Physiol. **89**, 239 (1929). — SUGIMOTO, S.: Fol. endocrin. jap. **8**, 31 (1932). — S. a. RÄIHÄ, C. E.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **64**, 184 (1932).

<sup>4</sup> MEYER-BISCH u. Mitarb.

<sup>5</sup> TAKEUCHI.

<sup>6</sup> BRIGGS u. Mitarb. — HARROP u. BENEDICT. — TAKEUCHI. — HÄUSLER, H., u. O. HEESCH: Pflügers Arch. **210**, 555 (1925). — KERR, ST. E.: J. of biol. Chem. **78**, 35 (1928). — SUGIMOTO.

<sup>7</sup> BRIGGS u. Mitarb. — MAZZOCCO u. MORCRA. — STAUB u. Mitarb. — MEYER-BISCH u. Mitarb. — TAKEUCHI. — VOLLMER, H., u. J. SEREBRIJSKI:

Das *Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes*<sup>1</sup> ändert sich bei normalen Tieren nur wenig nach einer Insulineinspritzung; bei schwerer Hypoglykämie kann es zu einer geringen Acidose kommen.

Daß die Acidose der pankreasdiabetischen Tiere durch Insulin innerhalb weniger Stunden beseitigt werden kann, mithin das Kohlensäurebindungsvermögen erhöht werden kann, wurde S. 395 ausgeführt.

**2. Sekretionen.** Die Magensaftsekretion<sup>2</sup> wird durch Insulin erhöht. BOLDYREFF und STEWART konnten diese Wirkung besonders gut durch kristallisiertes Insulin erzielen. Schon bei subcutaner oder intravenöser Injektion von 2 Einheiten ist beim Hunde eine Zunahme des Saftflusses und der Enzymproduktion festzustellen. Von den meisten Untersuchern wird im Gegensatz zu BOLDYREFF und STEWART angenommen, daß die Hypoglykämie die Sekretionssteigerung auslöst, da die Zufuhr von Traubenzucker, wenn sie den Blutzuckergehalt auf normale Höhe bringt, das Versiegen der Hypersekretion zur Folge hat. Durch vorausgehende Atropingaben oder durch Vagusdurchschneidung läßt sich die Sekretionssteigerung verhindern; Histamin erhöht danach noch die Sekretion.

Die Gallensekretion wird vermehrt<sup>3</sup>. Die Pankreassaftsekretion<sup>4</sup> wird nicht sicher verändert. Jedoch sah BAXTER beim Kaninchen bei Hypoglykämie nach Insulin stets eine Abnahme der Enzymproduktion, die durch Vagusdurchschneidung zu verhindern war. Auch die Sekretion der Dünndarmdrüsen<sup>5</sup> wurde bei Hunden mit *Thyristel* nach Fermentgehalt und Menge gehemmt.

Die Zuckerschwelle der Nierensekretion<sup>6</sup> scheint durch Insulin nicht in gesetzmäßiger Weise verändert zu werden.

Biochem. Z. **158**, 366 (1925). — YAMAGUCHI, P.: Tohoku J. exper. Med. **9**, 551 (1927). — TARSITANO, A.: Policlinico **1932**, 1061.

<sup>1</sup> DICKSON, B. R., u. Mitarb.: Quart. J. exper. Physiol. **14**, 123 (1924). — BORNSTEIN, A., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **43**, 375 (1924). — BRIGGS u. Mitarb. — MIKAMI, S.: Tohoku J. exper. Med. **8**, 278 (1928).

<sup>2</sup> WEDENSKY, N.: Biochem. Z. **174**, 276 (1926). — WIECHMANN, E., u. W. GATZWEILER: Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 208 (1927). — OKADA, S., u. Mitarb.: Arch. int. Med. **43**, 446 (1929). — Derselbe: Ebenda **45**, 783 (1930). — LA BARRE, J., u. C. DE CESPÉDÈS: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 480, 482, 484 (1931). — LA BARRE, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 231 (1931). — BOLDYREFF, E. B., u. J. F. STEWART: J. of Pharmacol. **46**, 419 (1932) (Lit.) u. a.

<sup>3</sup> OKADA, — OKAMURA, T.: Arb. med. Univ. Okayama **1**, 400 (1929). — KOZUKA, T.: Tohoku J. exper. Med. **12**, 514 (1929).

<sup>4</sup> OKADA. — FONSECA, F., u. C. TRINCAO: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1532 (1928). — BOLDYREFF, E. B.: Bull. Battle Creek San. Hosp. Clin. **24**, 349 (1929). — LA BARRE, J., u. P. DESTREE: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1237 (1928). — BAXTER, S. G.: Quart. J. exper. Physiol. **21**, 355 (1932) (Lit.).

<sup>5</sup> MATSUBARA, M.: Proc. imp. Acad. Tokyo **7**, 208 (1931).

<sup>6</sup> CREFELD, S. VAN, u. E. VAN DAM: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **67**, 72

Der Augeninnendruck<sup>1</sup> bleibt nach Insulin unverändert, sofern keine hypoglykämischen Krämpfe auftreten. Nach subkonjunktivaler Injektion von Insulin soll beim Kaninchen der Augeninnendruck abnehmen<sup>2</sup>.

**3. Resorption.** Nach KOREF u. MAUTNER<sup>3</sup> begünstigt Insulin in hypoglykämieerzeugenden Mengen die Resorption von Wasser, Milch, Kochsalzlösung, Magnesiumsulfatlösung, verdünntem Alkohol sowie von Curare und Kaliumsalz aus dem Magendarmkanal.

**4. Atmung.** Über das Verhalten der Atmung nach Insulin liegen zahlreiche kurze Angaben in den Berichten über die Allgemeinwirkungen des Insulins vor. Genaue, einwandfreie Bestimmungen des Verhaltens der Ventilationsgröße scheinen nicht ausgeführt zu sein. Im ersten Stadium der Insulinwirkung ist die Atmung meist etwas verlangsamt, während der hypoglykämischen Erscheinungen wird sie oft dyspnoisch. Als Nachwirkung nach den Krämpfen kann ein Zustand der *Vita minima* mit sehr seltenen Atemzügen sich einstellen (siehe S. 356).

**5. Wärmeregulation.** Nach einer Insulinzufuhr zeigt die Körpertemperatur<sup>4</sup> vor dem Auftreten der hypoglykämischen Erscheinungen nur geringe Abweichungen vom Normalwert, und zwar teils nach oben, teils nach unten.

Im Insulinschock sinkt die Temperatur bei Mäusen tief ab und auch andere Tiere kühlen im oben erwähnten Zustand der *Vita minima* stark ab. Nach Zuckerzufuhr kann die Körperwärme wieder ansteigen.

Als Ausdruck der Schädigung des Wärmeregulationsvermögens im hypoglykämischen Zustand findet man bei insulinbehandelten Meer-schweinchen nach Abkühlung einen verhältnismäßig kleinen Anstieg des Sauerstoffverbrauches<sup>5</sup>, und bei insulinbehandelten Katzen und Hunden fehlt nach der Abkühlung das Kältezittern<sup>6</sup>, wenn nicht gleichzeitig Zucker zugeführt wird.

Die zum Winterschlaf befähigten Tiere geraten nach Insulineinwirkung in einen winterschlafartigen Zustand<sup>7</sup>.

(1923). — FRICKE, G.: *Z. exper. Med.* **64**, 81 (1923). — *Klin. Wschr.* **1926**, 41. — ELIAS, H., u. B. FELL: *Arch. f. exper. Path.* **150**, 146 (1930) (Lit.).

<sup>1</sup> WOLFF, L. K., u. S. E. DE JONGH: *Biochem. Z.* **163**, 428 (1925).

<sup>2</sup> ASCHER, zit. nach POOS, F.: *Arch. f. exper. Path.* **126**, 307 (1927).

<sup>3</sup> KOREF, O., u. H. MAUTNER: *Arch. f. exper. Path.* **113**, 151, 163 (1926).

<sup>4</sup> DUDLEY, H. W., u. Mitarb.: *J. of Physiol.* **57**, XLVII (1923). — VISSCHER, M. B., u. R. G. GREEN: *Amer. J. Physiol.* **71**, 502 (1924). — MATTON, A. K., u. Mitarb.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **90**, 325 (1924). — MATTON, M.: *Ebenda* 361. — DICKSON, B. R., u. Mitarb.: *Quart. J. exper. Physiol.* **14**, 123 (1924) u. a.

<sup>5</sup> LAUFBERGER, V.: *Z. exper. Med.* **50**, 763 (1926).

<sup>6</sup> CASSIDY, G. J., u. Mitarb.: *Amer. J. Physiol.* **73**, 417 (1924).

<sup>7</sup> ADLER, L.: *Arch. f. exper. Path.* **91**, 110 (1921). — *Handb. norm. path. Physiol.* **17**, 105 (1926).

Das durch Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin erzeugte Fieber wird durch Insulin gesenkt<sup>1</sup>.

**6. Kreislauf.** Die Versuche am *isolierten Froschherzen*<sup>2</sup> bedürfen der Wiederholung mit krystallinischem Insulin. Bei der Einwirkung von Insulinpräparaten auf das Froschherz oder auf Froschherzstreifen beobachtete man teils Hemmungen der Systolen und Überleitungsstörungen, teils wurde jede Änderung der Tätigkeit vermißt.

Das insuffizient werdende Warmblüterherz des *Herzlungenpräparates*<sup>3</sup> verliert nach Insulin seine diastolische Blähung. Die verbesserte Leistungsfähigkeit äußert sich außerdem in einem geringen Anstieg des arteriellen Druckes<sup>4</sup>. Eine Besserung der Kontraktionen wurde auch am isolierten Herzpillarmuskel erhalten<sup>5</sup>.

Über das Verhalten des *Blutdruckes* beim Warmblüter gehen die Angaben auseinander<sup>6</sup>. Im ersten Stadium der Insulinhypoglykämie war der Druck teils etwas erhöht, teils etwas erniedrigt. Mit dem Eintritt der hypoglykämischen Krämpfe sinkt der Blutdruck plötzlich tief ab, die Herzleistung ist vermindert, Pulsverlangsamung und Überleitungsstörungen treten auf.

**7. Irismuskel.** Die Pupille insulinvergifteter Kaninchen wird vor dem Tode sehr eng. Diese Miosis bleibt nach dem Tode lange bestehen<sup>7</sup>. Nach BOLDYREFF und STEWART<sup>8</sup> verursacht die Injektion von krystallisiertes Insulin beim Hunde eine kurzdauernde, durch Atropin verhinderbare Miosis. Auch der isolierte Sphinkter iridis zieht sich

<sup>1</sup> BOUCKAERT, J. J., u. C. HEYMANS: Arch. internat. Pharmacodynamie 35, 153 (1929).

<sup>2</sup> FREY, E.: Arch. f. exper. Path. 105, 343 (1925). — Klin. Wschr. 1925, 501. — BESKOW, A.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 47, 127 (1925). — ABDERHALDEN, E., u. E. GELLHORN: Pflügers Arch. 208, 1 (1925). — BODEN u. Mitarb.: Klin. Wschr. 1926, 1761. — EISMAYER, G., u. H. QUINCKE: Z. Biol. 90, 57 (1930).

<sup>3</sup> VISSCHER, M. B., u. E. A. MÜLLER: J. of Physiol. 62, 341 (1927). — BAYLISS, L. E., u. Mitarb.: Ebenda 65, 33 (1928).

<sup>4</sup> CRUICKSHANK, E. W. H.: J. of Physiol. 77, 365 (1933).

<sup>5</sup> PICK, E. P.: Klin. Wschr. 1924, 662.

<sup>6</sup> KLEMPERER, P., u. R. STRISOWER: Wien. klin. Wschr. 1923, 672. — CANNON, W. B., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 69, 46 (1924). — EDWARDS, D. J., u. I. H. PAGE: Amer. J. Physiol. 69, 177 (1924). — GARRELON, L., u. D. SANTENOISE: C. r. Soc. Biol. Paris 90, 470 (1924). — RISSE, O., u. FR. POOS: Arch. f. exper. Path. 112, 176 (1926). — VISSCHER u. MÜLLER. — JUNG, L., u. L. AUGER: C. r. Soc. Biol. Paris 99, 1989 (1928). — RÄIHÄ, C. E.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 57, 243 (1929). — GLEY, P., u. N. KLISTINIOS: Nach Ber. Physiol. 53, 424 (1930). — BOLDYREFF, E. B., u. J. F. STEWART: J. of Pharmacol. 46, 407 (1932). — CRUICKSHANK.

<sup>7</sup> POOS, FR., u. O. RISSE: Arch. f. exper. Path. 112, 176 (1926).

<sup>8</sup> BOLDYREFF u. STEWART.

nach Insulinzusatz zusammen, auch wenn zuvor Atropin eingewirkt hatte<sup>1</sup>.

**8. Muskeln des Magendarmkanales.** Die Angaben über die Beeinflussung des in situ belassenen Magens und Darmes durch Insulin sind nicht einheitlich<sup>2</sup>. Beim hungernden Tier scheint nach anfänglicher Hemmung der Magentätigkeit und Abnahme des Tonus eine Steigerung der Bewegungen einzutreten. Die Anregung der Magenmotilität, besonders der Hungerkontraktionen, ist nach intravenöser Injektion stärker als nach subcutaner Zufuhr. Nach LA BARRE soll eine zentrale Vagusreizung durch die Hypoglykämie die Ursache der Anregung der Magentätigkeit sein<sup>3</sup>.

Die Pendelbewegungen eines überlebenden ausgeschnittenen Kaninchendünndarmstückes<sup>4</sup> werden nach dem Zusatz kleiner Insulinmengen schwächer und der Tonus sinkt ab. Diese Wirkung geht im Laufe von etwa  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde vorüber und ist auch nach Fortwaschen des Insulins nicht in gleicher Stärke wiederzuerhalten. Auch kristallisiertes Insulin hat diese

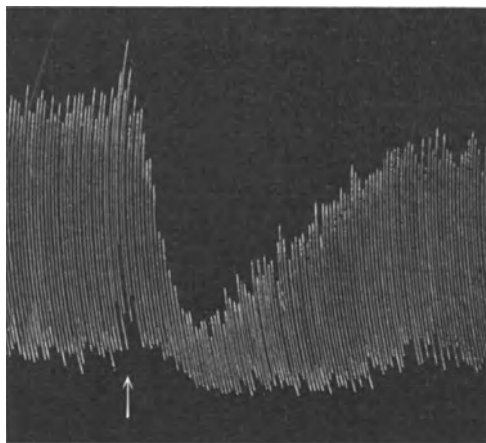


Abb. 62. Kaninchendünndarm (in 50 ccm Tyrodelösung). Wirkung von 0,4 mg Insulin cryst. „Laqueur“ (Trendelenburg).

Wirkung (Abb. 62). Von ihm genügt oft die Menge von  $\frac{1}{100}$  Einheit auf 50 ccm Badflüssigkeit, um eine deutliche Wirkung auszulösen. Ob die den Darm umspülende Salzlösung Zucker enthält oder nicht, ist für die Wirkung gleichgültig. Zuckerzusatz hebt die eingetretene Hemmung nicht auf. Die einzelnen Präparate auch des gleichen Darmes haben eine sehr verschiedene Insulinempfindlichkeit.

<sup>1</sup> POOS, FR.: Ebenda **126**, 307 (1927).

<sup>2</sup> BULATAO, E., u. A. J. CARLSON: Amer. J. Physiol. **68**, 148 (1924); **69**, 107 (1924). — STUCKY, CH.: Ebenda **87**, 85 (1928). — QUIGLEY, J. P., u. Mitarb.: Ebenda **90**, 89 (1929); **91**, 467, 475, 482, 488 (1930). — MULINOS, M. G.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 520 (1931). — REGAN, J. F.: Amer. J. Physiol. **104**, 90 (1933).

<sup>3</sup> LA BARRE, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 258 (1931).

<sup>4</sup> WINTER, L. B., u. W. SMITH: J. of Physiol. **58**, XII (1924). — TADA, S.: Tohoku J. exper. Med. **14**, 400 (1929); **15**, 50 (1930). — TRENDELENBURG, P., u. Mitarb.: Unveröffentlicht.

Am Meerschweinchendickdarm wurde nach Insulin eine Förderung der Bewegungen beobachtet<sup>1</sup>. Am Dünndarm scheint meist eine Tonussteigerung, selten eine Hemmung der Pendelbewegungen einzutreten<sup>2</sup>.

**9. Gebärmuttermuskel.** Am isolierten Uterus können Insulinpräparate sowohl hemmend wie fördernd wirken<sup>3</sup>. In eigenen Versuchen<sup>4</sup> war kristallisiertes Insulin (5—15 Einheiten pro 50 ccm) ohne Wirkung auf die Spontanbewegungen des ausgeschnittenen Rattenuterus.

Die Bewegungen der Harnblase des weiblichen Hundes *in situ* sollen durch Insulin gesteigert werden<sup>5</sup>.

**10. Skelettmuskeln.** Die Leistungsfähigkeit der Skelettmuskeln der Warmblüter während einer durch Insulin erzeugten Hypoglykämie scheint nicht untersucht worden zu sein. Nach LAUFBERGER<sup>6</sup> verweigern mit Insulin behandelte Hunde jede Muskelarbeit.

Trotz des fast völligen Schwundes des Muskelglykogens nach Insulinkrämpfen ist die Leistungsfähigkeit der Muskeln von Fröschen auch nach Insulinkrämpfen noch sehr gut<sup>7</sup>. Offenbar sind Nicht-Kohlehydrate zur Energielieferung befähigt.

Nach dem unter Krämpfen eingetretenen Insulintod tritt bei Säugetieren, wie früher erwähnt wurde (siehe S. 356), außerordentlich rasch die Totenstarre der Skelettmuskeln ein. Die Geschwindigkeit des Eintrittes der Totenstarre entspricht dem Grade der Glykogenverarmung. Die Reaktion der totenstarrten Muskeln ist alkalisch und die Muskeln enthalten sehr wenig Milchsäure<sup>8</sup>.

**11. Autonomes Nervensystem.** Genaue Untersuchungen über das Verhalten der autonomen Nerven in der Insulinhypoglykämie fehlen. Die Vaguserregbarkeit<sup>9</sup> wird nicht sicher verändert; gleiches gilt für die Wirksamkeit des Pilokarpin<sup>10</sup>. Dagegen soll Atropin nach Insulin seine

<sup>1</sup> BODEN u. Mitarb. — ABDERHALDEN, E., u. E. GELLHORN: Pflügers Arch. **208**, 1, 135 (1925).

<sup>2</sup> PAVEL, J., u. ST. M. MILCOU: C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 776 (1932).

<sup>3</sup> ABDERHALDEN u. GELLHORN. — NISHIKIMI, K.: Nagoya J. med. Sci. **3**, 7 (1928). — TEITEL-BERNARD, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 676 (1931).

<sup>4</sup> TRENDELENBUUG, P.: unveröffentlicht.

<sup>5</sup> LINDQUIST, J. L.: Amer. J. Physiol. **100**, 1 (1932).

<sup>6</sup> LAUFBERGER, V.: Z. exper. Med. **50**, 763 (1926).

<sup>7</sup> OLMSTED, J. M. D., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **78**, 26 (1926); **80**, 643 (1927); **84**, 610 (1926).

<sup>8</sup> HOET, J. P., u. H. P. MARKS: Proc. roy. Soc. Lond. B **100**, 72 (1926).

— KUHN, R., u. H. BAUR: Münch. med. Wschr. **1924**, 541.

<sup>9</sup> FUCHS, G., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1780 (1929). — BARONE, V. G.: Arch. di Fisiol. **29**, 394 (1930/31). — S. auch RÄIHÄ, C. E., u. P. MALM: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **61**, 64 (1931).

<sup>10</sup> RUICKHOLT, E.: Klin. Wschr. **1929**, 2147.



Wirksamkeit auf den Lungenvagus<sup>1</sup>, auf die Iris<sup>2</sup> und auf den Herzvagus<sup>3</sup> verlieren. Über den Einfluß des Insulins auf die Adrenalinwirkungen siehe S. 425.

**12. Blut.** Daß die Zahl der roten Blutkörperchen nach Insulin in wechselnder Richtung beeinflußt wird, folgt aus den Angaben über den Einfluß des Insulins auf den Wassergehalt des Blutes (siehe S. 404). Oft wird nach Insulineinspritzung eine geringe Leukocytose beobachtet<sup>4</sup>. Die Blutgerinnung<sup>5</sup> wird anscheinend durch Insulin nicht typisch beeinflußt.

**13. Wachstum.** Der Einfluß dauernder Insulinzufuhr auf das Wachstum junger Tiere ist noch wenig untersucht worden. LEE<sup>6</sup> beobachtete bei Ratten eine geringe Wachstumsförderung. Bei Kaninchen<sup>7</sup> soll bei langanhaltender Insulinzufuhr das Körpergewicht zunehmen, aber LONG u. BISCHOFF fanden den gleichen Wachstumsverlauf mit und ohne Insulin.

Nur bei untergewichtigen jungen Schweinen konnte eine bessere Gewichtszunahme als bei gesunden Tieren durch Insulinbehandlung erreicht werden<sup>8</sup>. Vermutlich ist diese Gewichtszunahme hauptsächlich auf Anregung der Freßlust zurückzuführen.

Über den Einfluß der Insulinbehandlung auf das Wachstum experimentell erzeugter Tumoren gehen die Angaben auseinander<sup>9</sup>.

<sup>1</sup> SCHATILLO, B. A.: Z. Biol. **88**, 363 (1929).

<sup>2</sup> POOS, FR., u. O. RISSE: Arch. f. exper. Path. **112**, 176 (1926). — POOS, FR.: Ebenda **126**, 307 (1927). — JORNS, G.: Z. exper. Med. **54**, 179 (1927).

<sup>3</sup> POOS u. RISSE. — FREY, E.: Klin. Wschr. **4**, 501 (1925). — Siehe dagegen BARONE. — BOLDYREFF, E. B., u. J. F. STEWART: J. of Pharmacol. **46**, 407 (1932).

<sup>4</sup> DRABKIN, D. L., u. D. J. EDWARDS: Amer. J. Physiol. **70**, 273 (1924). — NITZESCU, I. I., u. I. MANGIUCA: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 1347 (1924). — LEVINE, V. E., u. J. J. KOLARS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 169 (1925) u. a.

<sup>5</sup> BARLOW, O. W., u. M. M. ELLIS: Amer. J. Physiol. **70**, 59 (1924). — LA BARRE, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 1038 (1924). — TUREATTI, E. S.: Rev. Soc. argent. Biol. **4**, 1002 (1928). — KLEIN, O., u. M. KMENT: Z. klin. Med. **107**, 476 (1928). — TAUBENHAUS, M., u. S. ROSENZWEIG: Ebenda **118**, 724 (1931). — STUBER, B., u. K. LANG: Blutgerinnung, Berlin 1930. — RYU SHIRU: Tohoku J. exper. Med. **17**, 225 (1931). — WIECK, W.: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 177.

<sup>6</sup> LEE, M. O.: Amer. J. Physiol. **90**, 427 (1929). — Siehe dagegen GOLDBLATT, M. W., u. R. W. B. ELLIS: Biochemic. J. **25**, 221 (1931).

<sup>7</sup> ARNDT, H. J.: Dtsch. med. Wschr. **1927**, 2198. — LANGECKER, H.: Arch. f. exper. Path. **134**, 155 (1928). — SCHERESCHESKY, N. A., u. Mitarb.: Endokrinol. **5**, 204 (1929). — LONG, L., u. F. BISCHOFF: J. Nutrit. **2**, 245 (1930).

<sup>8</sup> MACLEOD, J. J. R., u. Mitarb.: Biochemic. J. **24**, 615 (1930). — Siehe auch KATSU, Y.: Jap. J. Obstetr. **13**, 567 (1930).

<sup>9</sup> PICCALUGA, N., u. S. CIOFFARI: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1118 (1925).

Knochenbrüche sollen unter Insulinwirkung besser heilen<sup>1</sup>. Nach Excision von Hautstücken bei der Ratte wird die Wundheilung durch tägliche Insulininjektionen nicht beeinflusst<sup>2</sup>. Dagegen soll die Epithelisierung ulcerierter Hautcarcinome begünstigt werden durch lokale Behandlung mit Insulinlösungen<sup>3</sup>.

### XIII. Physiologie und Pathologie der Insulinsekretion.

1. **Abflußwege des Insulins.** Die Ergebnisse früher mitgeteilter Versuche über den Einfluß der Verpflanzungen der Bauchspeicheldrüse auf die Zuckerkrankheit pankreasloser Hunde und die Wirksamkeit der Transfusion des Blutes der Vena pankreatiko-duodenalis auf die Hyperglykämie dieser Tiere machen es wahrscheinlich, daß der Hauptabflußweg des Insulins die Blutbahn ist.

BIEDL<sup>4</sup> nimmt an, daß das Hormon vorwiegend in die Lymphgefäße übergeht. Er hatte bei Hunden nach der dauernden Ableitung der Lymphe des Ductus thoracicus nach außen oft das Auftreten von Zucker im Harn beobachtet. Die Glykosurie besserte sich nach Einspritzen von Lymphe<sup>5</sup>. Weiter wird angegeben, daß die nach Pilocarpineinspritzung gewonnene Lymphe normaler Tiere eine blutzuckersenkende Wirkung hat<sup>6</sup>.

Gegen diese Annahme, nach der das Insulin vorwiegend in die Lymphe übergeht, spricht die Tatsache, daß, wie oben erwähnt wurde, Lymphgefäße in den Inseln nicht nachgewiesen werden konnten. Auswertungen der Lymphe auf einen etwaigen Insulingehalt liegen nur vereinzelt vor. Mit Extrakten aus Thoracicus-Lymphe konnte KUROSAWA eine stärkere Senkung des Blutzuckers erzielen als mit solchen aus Carotisblut<sup>7</sup>.

Auswertungen des Insulingehaltes des aus der Bauchspeicheldrüse abfließenden Venenblutes sind mit den üblichen Verfahren der Insulinmessung bisher noch nicht ausgeführt worden.

— BARRAL, P.: *Ebenda* **99**, 522 (1928). — IHARA, Y.: *Nach Endokrinol.* **10**, 462 (1932). — LAMBERT, O., u. J. DRIESESS: *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 1430 (1933).

<sup>1</sup> SCHAZILLO, B. A., u. M. J. KSENDOWSKY: *Pflügers Arch.* **220**, 774 (1928). — Siehe auch AUBERTIN, E., u. J. MOLLARET: *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 383 (1932).

<sup>2</sup> BARRAL, P., u. R. CADE: *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 249 (1930).

<sup>3</sup> GOMES DA COSTA, S. F.: *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, 2191. — *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 524 (1933). — S. a. LÉVAL, M.: *Wien. klin. Wschr.* **1930**, 362.

<sup>4</sup> BIEDL, A.: *Quart. J. exper. Physiol.* **1923**, Suppl. 59. — *Inn. Sekret.* **3**, Aufl., **2**, 359 (1916). — TUCKETT, J. L.: *J. of Physiol.* **41**, 88 (1910).

<sup>5</sup> BIEDL, A., u. TH. OFFER: *Nach BIEDL: Inn. Sekretion* S. 360. — LÉPINE, R.: *C. r. Acad. Sci. Paris* **110**, 742 (1890). — MUTO, CH.: *Acta medicin. Keijo* **11**, 125 (1928).

<sup>6</sup> KUMAGAI, T., u. S. OSATO: *Tohoku J. exper. Med.* **1**, 153 (1920). — MUTO, CH.: *Trans. jap. path. Soc.* **17**, 1 (1927).

<sup>7</sup> KUROSAWA, R.: *Jap. J. med. Sci., Trans. Int. Med. etc.* **2**, 7 (1931) *nach Endokrinol.* **10**, 454 (1932).

2. **Die Stärke der normalen Insulinabgabe.** Da man bei Hunden, denen das Pankreas vollkommen entfernt worden ist, etwa  $\frac{2}{3}$  bis 1 Einheit pro Kilo im Laufe des Tages zuführen muß (siehe S. 359), damit der Stoffwechsel wieder normal wird, dürfte die genannte Menge *annähernd* der Menge entsprechen, die von den Inselzellen sezerniert wird. Mit dieser Annahme stimmen die Ergebnisse von Versuchen HOLMS<sup>1</sup> an einem pankreasdiabetischen Hunde überein. Er machte Insulin-dauerinfusionen in die Vene und stellte fest, daß der erhöhte Blutzucker auf den normalen Wert absank und auf ihm stehen blieb, wenn die pro Kilo und Stunde infundierte Menge etwa  $\frac{1}{40}$  Einheit betrug. Es ergeben sich mithin für 24 Stunden etwas über  $\frac{1}{2}$  Einheit pro Kilo.

Zu ähnlichen Werten kamen HOUSSAY und Mitarbeiter<sup>2</sup>, welche fanden, daß die stündliche intravenöse Infusion von ungefähr  $\frac{1}{80}$  Einheit Insulin in gleicher Weise den Blutzuckerspiegel pankreasdiabetischer Hunde im Bereich der normalen Werte zu halten gestattet, wie die Transplantation einer Bauchspeicheldrüse mittels Gefäßanastomosen auf ein solches Tier.

Dieser Methode der Bestimmung der Sekretionsstärke haftet aber ein prinzipieller Fehler an. Bei der Injektion oder Infusion des Insulins gelangt das Mittel zunächst in den großen Kreislauf, während es bei der natürlichen Sekretion mit dem Pfortaderblut zunächst in die Leber gelangt. Bei der natürlichen Sekretion wird also die an die Leberzellen gelangende Insulinkonzentration eine höhere sein, als bei den Infusionen in die Venen des großen Kreislaufes.

Der Weg der Zufuhr ist aber von erheblicher Bedeutung für die Wirkungsstärke (siehe auch S. 359 über die Wirkung des in die Pfortader gespritzten Insulins). Das ergibt sich klar aus Versuchen<sup>3</sup>, in denen das Pankreasvenenblut bei Hunden in die Hohlvene umgeleitet wurde, dadurch, daß eine Verbindung zwischen der Arteria pancreaticoduodenalis und der rechten Vena renalis hergestellt wurde. Der Erfolg war, daß bei diesen Tieren, von denen eines über  $1\frac{1}{2}$  Jahre lang beobachtet wurde, der Blutzucker dauernd tief lag (bei 50—68 mg%), und daß bei ihnen eine viel stärkere sekundäre Hypoglykämie nach Zuckerbelastung zu beobachten war. Demnach wirkt das in den großen Kreislauf eingeführte Insulin stärker als das in die Pfortader gelangende; der nach HOLM errechnete Sekretionswert muß also wahrscheinlich erhöht werden.

3. **Zentren der Insulinabgabe.** Aus einer Reihe weiter unten zu erwähnender Versuche ist geschlossen worden, daß eine Reizung des Vagus die Inselzellenhormonabgabe vermehren kann.

<sup>1</sup> HOLM, K.: Klin. Wschr. 1926, 1540. — Arch. f. exper. Path. 121, 368 (1927).

<sup>2</sup> HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 101, 239, 241 (1929).

<sup>3</sup> MEYTHALER, F., u. E. STAHNKE: Verh. Kongr. inn. Med. 42, 115 (1930). — Arch. f. exper. Path. 152, 185 (1930). — GRAFE, E.: Med. Klin. 1932, 468.

Über die Lage des Zentrums weiß man nichts Genaues. Mit der Methode der retrograden Degeneration versuchten HESS und POLLAK<sup>1</sup> über die Lage nähere Auskunft zu erhalten. Sie fanden bei pankreasdiabetischen Hunden längere Zeit nach der Entfernung der Bauchspeicheldrüse degenerative Veränderungen im Ganglion jugulare und nodosum, dagegen nicht im Zentralnervensystem, und schlossen hieraus, daß eine erste, vom Zentralnervensystem kommende Bahn in den genannten Ganglien auf eine zweite, zu den Inselzellen gelangende Bahn umgeschaltet wird.

Nach *Vagusreizung* beobachtete man an Hunden zum Teil eine leichte Blutzuckersenkung<sup>2</sup>; zum Teil keine sichere Veränderung des Zuckerspiegels<sup>3</sup>. Ob die gelegentlich festgestellte Abnahme des Blutzuckers der Ausdruck einer Insulinmehrabgabe sein kann, läßt sich nicht entscheiden, da bisher keine Reizversuche an pankreaslosen Tieren ausgeführt worden sind.

HOSHI nimmt für den Hund eine Mehrsekretion von Insulin nach Vagusreizung an, weil das Blut der Tiere nach der Reizung insulinreicher wurde. Aber es muß bezweifelt werden, daß seine Methode der Insulinauswertung exakt genug war, um einen solchen Schluß zu ziehen.

Gleiches gilt für die Versuche AHLGREN<sup>4</sup>. Er fand, daß das Blut nach Vagusreizung die Atmung von Muskelbrei stärker steigert als das normale Blut und schließt hieraus auf einen erhöhten Insulingehalt.

Die wichtigsten Versuche stammen von LA BARRE. Er leitete das Blut der Vena pancreaticoduodenalis eines normalen Hundes in die Jugularis eines pankreasdiabetischen Hundes. Nach der Vagusreizung beim ersten Hund sank der Blutzucker des zweiten Hundes stärker ab. Gegen die bei diesen Versuchen angewandte Methode sind jedoch Einwände erhoben worden, so daß die Resultate nach Vagusreizung nicht als gesichert betrachtet werden können<sup>5</sup>.

Auch die Resultate weiter unten wiedergegebener Versuche über den Einfluß einer Zuckerdarreichung und der Muskelarbeit auf die Insulinsekretion wurden als beweisend angesehen für die Annahme, daß der Vagus sekretionsfördernde Fasern enthält.

<sup>1</sup> HESS, L., u. E. POLLAK: Z. exper. Med. **48**, 724 (1926).

<sup>2</sup> DE CORRAL, J. M.: Z. Biol. **68**, 395 (1918). — MC CORMICK, N. A., u. Mitarb.: Trans. roy. Soc. Canada **17**, 57 (1923). — BRITTON, S. W.: Amer. J. Physiol. **74**, 281 (1925). — HOSHI, T.: Tohoku J. exper. Med. **7**, 446 (1926). — LA BARRE, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1184 (1927). — MACLEOD, J. J. R.: Lancet **2**, 512 (1930) (Lit.).

<sup>3</sup> LEHMANN, J.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **52**, 169 (1927). (*Kaninchen*). — GAYET, R., u. M. GUILLAUMIE: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1197 (1933) (*Hund*).

<sup>4</sup> AHLGREN, G.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **48**, 1 (1926). — VAN GOOR, H.: Arch. néerl. Physiol. **15**, 535 (1929). — Siehe dagegen GAYET, R., u. M. GUILLAUMIE: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1194 (1933).

<sup>5</sup> Dieselben: Ebenda 1197, 1327, 1331.

Aber dagegen, daß das Zentrum dieser in den Vagusnerven verlaufenden Bahnen die Stärke der Insulinabgabe beherrscht, wie es nach den Versuchen von ZUNZ und LA BARRE der Fall zu sein scheint, sprechen folgende Tatsachen:

Die Entnervung der Bauchspeicheldrüse und die Verpflanzung der entnervten Bauchspeicheldrüse macht keinen Pankreasdiabetes; die Inselzellen schränken also die Insulinabgabe nicht nennenswert ein<sup>1</sup> (siehe S. 312).

Ebensowenig bewirkt die Durchtrennung der Vagusnerven<sup>2</sup> eine Blutzucker vermehrung oder dauernde Glykosurie. Zum Teil fand man vielmehr nach der Durchtrennung oberhalb oder unterhalb des Zwerchfells eine Blutzuckersenkung. Es muß also die Annahme, daß die Vagusnerven dauernd fördernde Erregungen zu den Inselzellen leiten, abgelehnt werden.

Unerklärt bleibt der Ausfall des folgenden Versuches von LA BARRE<sup>3</sup>. Nach ihm verliert das Pankreasvenenblut eines normalen Hundes, das in den allgemeinen Kreislauf eines pankreasdiabetischen Hundes umgeleitet wird, dann seine blutzuckersenkende Wirksamkeit, wenn die Vagusnerven des Spenders durchtrennt worden sind.

Über die angebliche Beteiligung der Vaguszentren an der Wirkung einer Zuckerzufuhr und der Körperarbeit auf die Insulinsekretion siehe S. 417 u. 420.

**4. Wirkung des Insulins auf die Hormonabgabe aus den Inselzellen.** Die Transplantation einer oder mehrerer Bauchspeicheldrüsen auf einen normalen Hund durch Gefäßanastomosen mit Arterien und Venen ist ohne Einfluß auf den Blutzuckerspiegel<sup>4</sup>, während beim pankreasdiabetischen Tiere der Blutzuckergehalt auf den normalen Wert gesenkt wird. Ebenso wie die Überpflanzung des Pankreas bewirkt die intravenöse Dauerinfusion einer entsprechend kleinen Insulinmenge beim normalen Hunde keine Veränderung des Blutzuckers. In den Versuchen von HOLM<sup>5</sup> war die Infusion von  $\frac{1}{40}$  Einheit pro kg Körpergewicht und Stunde wirkungslos, erst  $\frac{1}{20}$  Einheit pro kg und Stunde verminderte den Zuckergehalt des Blutes.

Diese Befunde lassen die Möglichkeit zu, daß die Veränderung des Insulingehaltes im strömenden Blute einen regulierenden Einfluß auf die Hormonabgabe der Inselzellen hat. Vermutlich ist es aber das Niedrighalten des

<sup>1</sup> HÉDON u. GIRAUD: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 330 (1920). — ALLEN, FR. M.: J. metabol. Res. **1**, 53 (1922). — GAYET, R., u. M. GUILLAUMIE: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1613, 1615 (1927). — HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 140 (1929); **101**, 239 (1929).

<sup>2</sup> CLARK, G. A.: J. of Physiol. **59**, 466 (1924/25); **61**, 576 (1926); **64**, 229 (1927); **73**, 297 (1931). — BUCCIARDI, G.: Boll. Soc. Biol. sper. **3**, 534 (1928). — GAYET u. GUILLAUMIE: a. a. O. **112**, 1197 (1933).

<sup>3</sup> LA BARRE, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1184 (1927). — Arch. internat. Physiol. **29**, 257 (1927).

<sup>4</sup> GAYET, R.: Le fonctionnement endocr. du pancréas etc. Paris 1928. — HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 140 (1929).

<sup>5</sup> HOLM, K.: Arch. f. exper. Path. **121**, 368 (1927).

Blutzuckers durch das von außen zugeführte Insulin, welches die normale sekretorische Tätigkeit der Inselzellen nicht in Gang kommen läßt.

Bei früheren gelegentlichen Untersuchungen der Wirkung des Insulins auf den histologischen Aufbau der Pankreasinseln konnte nicht sicher eine Veränderung festgestellt werden<sup>1</sup>. Neuerdings fanden MC JUNKIN und ROBERTS<sup>2</sup> eine Abnahme der Zahl der Mitosen in den Inseln, wenn sie wenige Tage alten Ratten große Dosen Insulin injizierten (1—7 Einheiten einmal, oder in Abständen von 1—2 Tagen mehrmals).

**5. Einfluß der Nahrung auf die Insulinabgabe.** Es sind viele histologische Untersuchungen angestellt worden, um die Frage zu beantworten, welchen Einfluß die Nahrungsentziehung oder die einseitige Ernährung mit Kohlehydraten, Fleisch oder Fett auf die Größe der Inseln und die Morphologie der Inselzellen hat. Aber die Ergebnisse dieser Untersuchungen<sup>3</sup> lassen keine sicheren Schlüsse über die Beziehungen zwischen der Nahrungsaufnahme und der Inselzellenfunktion zu. Besonders gehen die Angaben über den Einfluß der Kohlehydratzufuhr auf die Morphologie der Inselzellen auseinander.

Dagegen gelang es durch physiologische Versuche nachzuweisen, daß jede Erhöhung der im Blute vorhandenen Zuckermengen eine Insulinmehrabgabe zur Folge hat. Als erster schloß STAUB<sup>4</sup> auf diese Beziehungen zwischen Zucker und Inselzellensekretion. Er nahm mit Recht an, daß die Hypoglykämie, die sich der nach Zuckerzufuhr oder einer Adrenalineinspritzung zunächst folgenden Hyperglykämie anschließt, der Ausdruck einer durch die Zuckervermehrung im Blute bewirkten Insulinmehrsekretion ist. Diese Mehrsekretion hat zur Folge, daß der Körper nach einer ersten, oralen Zuckerzufuhr mit einer zweiten, intravenös gegebenen Zuckermenge, die am nicht vorbehandelten Individuum zu einer Hyperglykämie führen würde, so leicht fertig wird, daß eine Hyperglykämie ausbleibt (sogenannter STAUB-Effekt).

<sup>1</sup> KOGAN, V.: Z. exper. Med. **41**, 63 (68) (1924). — ARNDT, H.: Beitr. path. Anat. **79**, 523 (557) (1928).

<sup>2</sup> MC JUNKIN, F. A., u. B. D. ROBERTS: Proc. exper. Biol. a. Med. **29**, 893 (1932).

<sup>3</sup> SSOBOLEW, L. W.: Virchows Arch. **168**, 91 (1902). — LÉPINE, R.: C. r. Soc. Biol. Paris **55**, 161, 1288 (1903). — MARRASSINI, A.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **48**, 369 (1907). — LAGUESSE, E.: J. Physiol. et Path. gén. **13**, 5 (1911). — LABBÉ, M., u. Mitarb.: Arch. internat. Méd. expér. **26**, 366 (1924). — Weitere Lit. bei: SHARPEY-SCHAFFER, E.: Endocr. Organs, 2. Aufl., **2**, 335 (1926). — KRAUS, E. J., u. A. WEICHELBAUM: Handb. spez. path. Anat. Hist. **5**, II, 664 (1929). — JORNS, G.: Klin. Wschr. **1929**, 2318.

<sup>4</sup> STAUB, H.: Insulin, 2. Aufl. 1925. — Siehe auch ders.: Z. klin. Med. **91**, 44 (1921); **93**, 123 (1922); **104**, 587 (1926). — BARRENSCHEEN, H. K., u. A. EISLER: Biochem. Z. **177**, 27 (1926). — DEPISCH, F., u. R. HASENÖHRL: Z. exper. Med. **58**, 81 (1927). — HOLM. — GEIGER, G., u. H. KROPF: Arch. f. exper. Path. **139**, 290 (1929). — POLLAK, L.: Arch. f. exper. Path. **140**, 28 (1929). — JORNS. — HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 142 (1929). — Siehe auch MACLEOD, J. J. R.: Lancet **2**, 512 (1930)(Lit.).

Für die Richtigkeit der Deutung STAUBS spricht auch die Tatsache, daß die sekundäre Hypoglykämie nach Zuckerzufuhr am pankreasdiabetischen Tiere fehlt<sup>1</sup>.

Auch die Lävulosezufuhr führt zu einem positiven STAUB-Effekt<sup>2</sup>.

Mit verschiedenen Methoden wurde der Versuch des unmittelbaren Nachweises der Insulinmehrabgabe nach Zuckerzufuhr in Angriff genommen. GRAFE und MEYTHALER<sup>3</sup> spritzten bei einem Hunde im Vorversuche Zucker in eine Femoralarterie und in einem späteren Hauptversuche in die Arteria pancreaticoduodenalis. Bestimmt wurde das Verhalten des Blutzuckers. Im zweiten Falle war der Verlauf der Blutzuckerkurve ein anderer als im ersten Falle. Statt einer Vermehrung stellte sich eine Verminderung des Blutzuckers ein. Hieraus wurde geschlossen, daß die unmittelbare Einwirkung von Zucker auf die Inselzellen eine Vermehrung der Insulinsekretion auslöst.

Unter den Kohlehydraten waren alle diejenigen wirksam, die reduzierende Eigenschaften besitzen oder aus denen reduzierende Kohlehydrate gebildet werden. Wirksam waren z. B. Glucosamin, Glucuronsäure, Dioxyaceton, Glycerinaldehyd und Tetraglucosan, während Zuckersäure, d-Sorbit, Milchsäure und Aceton unwirksam waren.

ZUNZ und LABARRE<sup>4</sup> leiteten das Pankreasvenenblut eines Hundes in den großen Kreislauf eines zweiten Hundes. Die Zuckereinspritzung in die Blutbahn des ersten Hundes löste beim zweiten Tier eine Hypoglykämie aus.

GAYET und GUILLAUMIE<sup>5</sup> transplantierten bei Hunden das Pankreas in die Halsregion mittels Gefäßanastomosen mit der Art. Carotis und der Vena jugularis. Wenn dem durch einen Ast der Art. thyreoidea sup. zum Transplantat fließenden Blute während einer halben Stunde tropfenweise Traubenzuckerlösung hinzugefügt wurde, so trat eine deutliche Blutzuckersenkung bei den Tieren auf (z. B. innerhalb  $\frac{1}{2}$  bis  $1\frac{1}{2}$  Stunden von 88, 85, 95 bzw. 92 mg% auf 65, 65, 45 bzw. 45 mg%).

Nach ZUNZ und LABARRE<sup>6</sup> soll die Veränderung des Zuckergehaltes des Blutes durch einen Angriff im Zentralnervensystem die Insulin-

<sup>1</sup> BANTING, F. G., u. S. GAIRNS: Amer. J. Physiol. **68**, 24 (1924).

<sup>2</sup> SILBERSTEIN, F., u. M. WACHSTEIN: Biochem. Z. **213**, 301 (1929).

<sup>3</sup> GRAFE, E., u. F. MEYTHALER: Arch. f. exper. Path. **125**, 180 (1927); **131**, 80 (1928); **136**, 360 (1928). — Siehe dagegen GEIGER, E.: Ebenda **134**, 317 (1928).

<sup>4</sup> LABARRE, J.: Arch. internat. Physiol. **29**, 227 (1927). — ZUNZ, E., u. J. LABARRE: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 708 (1927). — Ann. de Physiol. **4**, 688 (1928).

<sup>5</sup> GAYET, R., u. M. GUILLAUMIE: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1197 (1933).

<sup>6</sup> ZUNZ, E., u. J. LABARRE: Arch. internat. Physiol. **29**, 265 (1927). — C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 708 (1927). — LA BARRE, J.: Amer. J. Physiol. **94**, 13 (1930). — C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 1244, 1247 (1931). — ZUNZ, E.: Wien. klin. Wschr. **1931**, 437.

sekretion auslösen. Nach diesen Autoren bleibt die zur Hypoglykämie führende Mehrsekretion der Inselzellen aus, wenn zuvor die Vagusnerven durchschnitten worden sind.

Das auf die Veränderung des Blutzuckers ansprechende Zentrum soll nach LABARRE im Thalamusgebiet liegen, da nach dessen Ausschaltung die auf Insulinausschüttung bezogene Hypoglykämie nach Zuckerzufuhr in das Gehirngefäßgebiet nicht mehr auftrat. Durch die Entfernung der Großhirnrinde konnte sie dagegen nicht verhindert werden.

Bei diesen Versuchen ging LA BARRE so vor, daß ein Hund I die intravenöse Zuckergabe erhielt. Das Blut dieses Hundes speiste die Blutgefäße des isolierten Kopfes eines Hundes II, an dessen Zentralnervensystem die operativen Eingriffe vorgenommen wurden, und dessen Rumpf nur durch die Vagusnerven mit dem Kopfe verbunden war. Das Pankreasvenenblut dieses Hundes II wurde in die Vena jugularis eines Hundes III hineingeleitet, dessen Blutzucker fortlaufend bestimmt wurde.

Mit dieser Methode untersuchten ZUNZ und LA BARRE<sup>1</sup> auch den Einfluß einer Blutzuckersenkung auf die Inselzellsekretion und schlossen auf eine Hemmung des „Insulinzentrums“ und eine dadurch verursachte Verminderung der Insulinabgabe, da sie bei einem pankreasdiabetischen Tiere, das als Hund III diente, keine Abnahme des Blutzuckers eintreten sahen, wenn beim Hunde I durch Leberexstirpation oder durch eine Insulininjektion eine Hypoglykämie verursacht worden war.

Von anderen Autoren wird im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Versuche die Bedeutung des Zentralnervensystems und des N. Vagus für die Regulation der Insulinabgabe nach Veränderung des Zuckerspiegels im Blute nicht anerkannt. GAYET und GUILLAUMIE<sup>2</sup> konnten bei der Nachprüfung der Versuche von ZUNZ und LA BARRE, keine den erwähnten entsprechende Befunde erheben. So konnten sie z. B. weder mit der Versuchsanordnung von ZUNZ u. LA BARRE noch mit einer Modifikation dieser Versuchstechnik durch Erhöhung des Zuckergehaltes im Blute der Gehirngefäße eines isolierten Kopfes einen durch den Vagus vermittelten Einfluß auf die Inselzellensekretion nachweisen.

Für einen zentralen Angriff der Blutzuckeränderung, welche die Vermehrung der Inselzellensekretion in Gang bringt, tritt auch

---

<sup>1</sup> ZUNZ, E., u. J. LABARRE: C. r. Soc. Biol. Paris 99, 631 (1928); 101, 144 (1929). — Ann. de Physiol. 4, 688 (1928). — Arch. internat. Physiol. 31, 162 (1929). — LABARRE, J.: C. r. Soc. Biol. Paris 99, 1053 (1928).

<sup>2</sup> GAYET, R., u. M. GUILLAUMIE: C. r. Soc. Biol. Paris 112, 1327, 1331 (1933).



ERNOULD<sup>1</sup> ein, da er bei Kaninchen nach der Vagusdurchschneidung keine sekundäre Hypoglykämie durch Zuckereinspritzung mehr auslösen konnte. CLARK<sup>2</sup> fand dagegen bei Kaninchen, daß die Zuckertoleranz durch Ausschaltung des Vagus erhöht wurde. Bei normalen Hunden hatte die Durchschneidung des Vagus keinen sicheren Einfluß auf den Ablauf der Glykämie nach Zuckerezufuhr. Und bei pankreasdiabetischen Hunden<sup>3</sup>, deren Blutzuckerspiegel durch Transplantation einer Bauchspeicheldrüse bis in den normalen Bereich gesenkt worden war, verlief die Blutzuckeränderung nach der Zufuhr von Traubenzucker wie beim normalen Tier.

Auch über den Einfluß des Atropins auf die Insulinausschüttung nach Zuckerezufuhr gehen die Angaben auseinander. ZUNZ und LABARRE schlossen aus ihren Versuchen, daß sie durch Atropin vollständig unterdrückt würde, POLLAK<sup>4</sup> fand die gleiche Wirkung wie nach Ergotamin und deutete sie als Abschwächung der Inselzellensekretion.

Es ist unwahrscheinlich, daß die Veränderung des Blutzuckergehaltes durch Angriff im Zentralnervensystem die Inselzellensekretion beeinflusst. Auch früher erwähnte Tatsachen sind mit dieser Annahme kaum zu vereinen.

Nach Entfernung des Ganglion coeliacum bei Hunden wird nach TAKATS und CUTHBERT<sup>5</sup> intravenös zugeführte Glucose besser toleriert. Während vorher die Infusion von 1,9 g pro kg und Stunde gerade eben zu glykosurischen Erscheinungen führte, konnte nach der Exstirpation die stündlich zugeführte Zuckermenge auf 2,8—3,8 g pro kg erhöht werden, ohne daß Zucker im Urin auftrat. Die erhöhte Toleranz wurde etwa 1 Jahr lang kontrolliert; sie blieb bestehen. Es sind weitere Untersuchungen nötig, um zu entscheiden, ob, wie angenommen wird, hemmende Impulse für die Insulinproduktion auf diesem Wege zu den Inselzellen gelangen.

JUNKERSDORFF und WITSCH<sup>6</sup> nehmen an, daß auch die Fettzufuhr zu einer Steigerung der Insulinsekretion führt, da der Blutzucker nach ihr absinkt.

Entsprechend den an Diabetikern gewonnenen Erfahrungen beobachtete ALLEN<sup>7</sup> bei Hunden, denen die Bauchspeicheldrüse zum größten Teil, aber nicht vollkommen entfernt worden war, daß nach einer Überfütterung der Tiere mit Kohlehydraten der Diabetes sich verschlimmerte. Hiernach scheint eine Überlastung der Inselzellen zu einem

<sup>1</sup> ERNOULD, H.: Ebenda 103, 946 (1930). — HOET, J., u. H. ERNOULD: J. of Physiol. 70, 1 (1931).

<sup>2</sup> CLARK, G. A.: Ebenda 73, 297 (1931) (Kaninchen, Katzen). — S. a. GAYET u. GUILLAUMIE a. a. O. 1194 (Katzen).

<sup>3</sup> GAYET u. GUILLAUMIE.

<sup>4</sup> POLLAK, L.: Arch. f. exper. Path. 140, 28 (1929).

<sup>5</sup> TAKATS, G. DE, u. F. P. CUTHBERT: Amer. J. Physiol. 102, 614 (1932). — Siehe dagegen DEPISCH, F., u. Mitarb.: Klin. Wschr. 1933, 1143.

<sup>6</sup> JUNKERSDORFF, P., u. K. WITSCH: Arch. f. exper. Path. 146, 171 (1929).

<sup>7</sup> ALLEN, FR. M.: J. of exper. Med. 31, 381 (1920).

Versagen derselben zu führen, wie ALLEN annimmt infolge degenerativer Veränderungen in den überbeanspruchten Inselzellen.

**6. Einfluß der Muskularbeit auf die Insulinabgabe.** Bei der körperlichen Arbeit sinkt bekanntlich der Glykogengehalt der quergestreiften Muskeln stark ab. In der arbeitsfreien Nachzeit werden die Glykogenstapel in den Muskeln rasch wieder aufgefüllt, wenn Zucker zur Verfügung steht.

Wenn bei Katzen die Muskularbeit durch faradische Reizung der durchtrennten Nervi ischiadici längere Zeit in Gang gehalten wurde, dann steigt in der Erholung der Glykogengehalt der Muskeln viel rascher an, sofern während der Erholung der linke Vagus durch intermittierende faradische Reize erregt wurde. Reizung des rechten Vagus war unwirksam.

Weiter wies DEBOIS<sup>1</sup> nach, daß die Wiederauffüllung der Glykogendepots der Muskeln ausbleibt, wenn das Gehirn entfernt wurde und das Halsmark durchtrennt wurde, oder wenn beide Vagi bzw. auch nur der linke Vagus durchschnitten wurden, während die Durchschneidung des Rückenmarkes ohne Einfluß war (siehe Tabelle 36).

Tabelle 36 (nach DEBOIS).

Glykogengehalt der Beinmuskeln von Katzen, bei denen die peripheren Ischiadicusstümpfe gereizt wurden.		im Durchschnitt %
1. Sofort nach der Arbeit. . . . .		0,102
1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Stunden nach intermittierender Reizung des rechten Vagus		0,103
2. Sofort nach der Arbeit. . . . .		0,150
1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Stunden nach intermittierender Reizung des linken Vagus . . . . .		0,262
3. Rückenmark durchtrennt. Sofort nach der Reizung. . . . .		0,091
1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Stunden später . . . . .		0,267
4. Gehirn entfernt und Halsmark durchtrennt.		
Sofort nach der Arbeit . . . . .		0,226
1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Stunden später . . . . .		0,137
5. Beide Vagi durchtrennt. Sofort nach Reizung . . . . .		0,210
1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Stunden später . . . . .		0,124
6. Rechter Vagus durchtrennt, linker erhalten.		
Sofort nach der Arbeit . . . . .		0,061
1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Stunden später . . . . .		0,185

Da die Pankreasentfernung die Wiederauffüllung der Glykogendepots der Muskeln verhinderte, Insulinzufuhr sie dagegen in den Fällen, in denen sie durch die genannten Eingriffe unterdrückt worden war, wiederherstellte, schloß DEBOIS, daß die Muskularbeit zentral einen Reiz setzt, der über die Bahnen des linken Vagus zu einer Insulinmehrabgabe

<sup>1</sup> DEBOIS, G.: C. r. Soc. Biol. Paris 103, 546, 934, 944 (1930). — Arch. internat. Pharmacodynamie 41, 65, 129 (1931). — HOET, J., u. H. ERNOULD: C. r. Soc. Biol. Paris 107, 921 (1931). — Siehe dagegen EGGLETON, M. G., u. C. L. EVANS: J. of Physiol. 70, 269 (1930/31).

führt, die ihrerseits die Auffüllung der Glykogendepots in den Muskeln nach der Arbeit zur Folge hat.

**7. Einfluß der äußeren Sekretion des Pankreas auf die Insulinproduktion.** Nach der Unterbindung der Bauchspeicheldrüsengänge scheint es nie zu einer nennenswerten Hemmung, gelegentlich zu einer gewissen Vermehrung der Insulinsekretion zu kommen: Die Blutzuckerwerte sind nie erheblich erhöht, manchmal etwas erniedrigt. Bei Hunden beobachteten MANSFELD und SZIRTES<sup>1</sup> nach der Gangunterbindung oft eine Herabsetzung der Hungerblutzuckerwerte und gelegentlich, aber nicht immer, eine Erhöhung der Zuckertoleranz, so daß es den Anschein hat, als ob die Gangunterbindung eine Mehrsekretion von Insulin zur Folge hat. Andere<sup>2</sup> vermißten eine Erhöhung der Zuckertoleranz.

GALEHR und Mitarb.<sup>3</sup> konnten die Angaben MANSFELDS über die Beeinflussung des Blutzuckers durch die Gangunterbindung bei Hunden und Kaninchen nicht bestätigen. Sie fanden eine Herabsetzung der Zuckertoleranz.

Auch HERXHEIMER und MOLDENHAUER<sup>4</sup>, die bei Vögeln nach der Pankreasgangunterbindung eine starke Senkung des Blutzuckergehaltes feststellten, nehmen an, daß die Insulinabgabe der Inselzellen durch den Eingriff lebhafter wird.

Nach der Gangunterbindung fanden HERXHEIMER und CARPENTIER<sup>5</sup> den Insulingehalt der Bauchspeicheldrüse von Hühnern erhöht. DEMEL und KRAMER<sup>6</sup> vermißten bei Hunden eine Vermehrung. Nach den Angaben S. 347 über die Ausbeute bei neueren Methoden der Insulingewinnung dürfte diesen älteren Feststellungen keine große Bedeutung zukommen.

LABARRE und BOOLEMAN<sup>7</sup> versuchten den Einfluß des durch Gangunterbindung in der Drüse gestauten Pankreassaftes auf die Insulinabgabe der Inselzellen nachzuweisen mit der Methode der Bluttransfusion aus der Vena pancreaticoduodenalis in die Vena jugularis eines pankreasdiabetischen Hundes. Injizierten sie in den abgebundenen Pankreasgang verdünnte Sekretinlösung, um die äußere Sekretion des Pankreas anzuregen, oder 15—20 ccm frischen Pankreassaft, so trat im Empfängerhund keine Blut-

<sup>1</sup> MANSFELD, G., u. L. SZIRTES: Arch. f. exper. Path. **130**, 1 (1928). — Siehe auch ALPERN, D. E., u. W. P. BESUGLOW: Klin. Wschr. **1928**, 586. — DEMEL, R., u. E. KRAMER: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**, 582 (1929). — FRIEDMAN, G. A., u. J. GOTTESMAN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 210 (1923). — BANTING, F. G., u. C. H. BEST: J. Labor. a. clin. Med. **7**, 251 (1922). — ALLEN nach HERXHEIMER.

<sup>2</sup> PRATT, J. H., u. L. H. SPOONER: Arch. int. Med. **7**, 665 (1911). — MACHIZUKI, N.: Biochem. Z. **150**, 125 (1924).

<sup>3</sup> GALEHR, O., u. Mitarb.: Pflügers Arch. **218**, 477 (1928). — DEPISCH u. Mitarb.

<sup>4</sup> HERXHEIMER, G., u. MOLDENHAUER: Handb. inn. Sekr. **1**, 73 (1932).

<sup>5</sup> HERXHEIMER, G., u. E. CARPENTIER: Beitr. path. Anat. **76**, 270 (1927).

<sup>6</sup> DEMEL u. KRAMER.

<sup>7</sup> LA BARRE, J., u. G. BOOLEMAN: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 227, 229 (1931); **109**, 587 (1932). — Arch. internat. Physiol. **35**, 409 (1932).

zuckersenkung auf. Da weder die Injektion von Kochsalzlösung noch von durch Erhitzen inaktiviertem Pankreassaft, wohl aber die Injektion von  $n/4$  Natriumbicarbonatlösung die Blutzuckersenkung im Empfängertier verhinderte, so schließen sie aus ihren Versuchen, daß durch fermentative Wirkung und durch das Alkali des Pankreassaftes in der Drüse das Insulin der Inseln inaktiviert werden kann.

Über die Einwirkung des *Sekretins*<sup>1</sup> auf die Insulinabsonderung und auf den Zuckergehalt des Blutes gehen die Angaben auseinander. Die in früheren Versuchen zahlreicher Autoren festgestellte Blutzuckersenkung nach Injektion von Sekretinpräparaten war offenbar durch unbekannte Begleitstoffe bedingt. Gereinigtes Sekretin beeinflusste den Blutzuckerspiegel nicht<sup>2</sup>.

**8. Winterschlaf und Insulinabgabe.** Eine Reihe von Beobachtungen weisen darauf hin, daß der Winterschlaf mit einer Veränderung der inneren Sekretion des Pankreas einhergeht.

Im Winterschlaf sind die Blutzuckerwerte erniedrigt<sup>3</sup>. Vor dem Erwachen steigt der Blutzuckergehalt unter Erwärmung an. Nach der Vagotomie verläuft die Erwärmung der Tiere rascher<sup>4</sup>.

Während des Winterschlafes sind beim Murmeltier die Langerhansschen Inseln zahlreicher und größer<sup>5</sup>, bei Igelu vermehrte ADLER eine Zunahme des Gewichtes der Bauchspeicheldrüse während des Winterschlafes.

**9. Örtliche Wärmeeinwirkung auf ein bei einem pankreaslosen Hunde zur Einheilung gebrachtes Pankreastransplantat machte, wohl infolge einer besseren Durchblutung, mit Ausschwemmung von mehr Insulin eine Hypoglykämie<sup>6</sup>.** Nach GEIGER<sup>7</sup> trat bei hungernden Hunden, deren Carotisblut erwärmt wurde, eine Hypoglykämie auf. Da die Hypoglykämie nach vorheriger Vagusdurchschneidung ebenso wie nach partieller Pankreasexstirpation ausblieb, wurde sie einer Insulinmehrproduktion zugeschrieben, zu der die Impulse durch den Vagus an die Inselzellen gelangen sollten. Bei Nachuntersuchungen konnten diese Befunde jedoch nicht bestätigt werden<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> STILL, E. U.: Physiologic. Rev. **11**, 328 (1931) (ausführliche Literaturangaben).

<sup>2</sup> Ders. u. L. B. SHPINER: Amer. J. Physiol. **91**, 496 (1930).

<sup>3</sup> ENDRES, G.: Proc. roy. Soc. Lond. **107**, 241 (1930). — DISCHE, Z., u. Mitarb.: Pflügers Arch. **227**, 235 (1931). — BOLDYREFF, E. B., u. J. F. STEWART: Amer. J. Physiol. **101**, 11 (1932).

<sup>4</sup> DUBOIS, R.: C. r. Soc. Biol. Paris **46**, 219 (1894).

<sup>5</sup> BIERRY, H., u. M. KOLLMANN: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 456 (1928). — MANN, F. C.: Amer. J. Physiol. **41**, 173 (1916). — Siehe auch ADLER, L.: Handb. norm. path. Physiol. **17**, 105 (1926).

<sup>6</sup> BANTING, F. G., u. L. GAIRNS: Amer. J. Physiol. **68**, 24 (1924).

<sup>7</sup> GEIGER, E.: Pflügers Arch. **229**, 578 (1932).

<sup>8</sup> GAYET, R., u. M. GUILLAUMIE: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1194 (1933).

Nach der **Röntgenbestrahlung** eines Pankreastransplantates trat mehrmals eine Blutzuckersenkung ein<sup>1</sup>. Auf eine Steigerung der Insulinabgabe nach der Röntgenbestrahlung schließen POOS und RISSE<sup>2</sup>, weil die nach der Bestrahlung von Katzen bei diesen auftretende Pupillenverengung bei pankreasdiabetischen Tieren fehlt. Nach POOS und RISSE ist die Miosis Ausdruck einer Mehrabgabe von Hormon aus den Inselzellen. Diese Deutung der Befunde ist nicht gut zu vereinen mit den Angaben von LA BARRE. LA BARRE<sup>3</sup> nimmt an, daß die Röntgenbestrahlung des freigelegten Pankreas nur mittelbar über eine Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren eine Steigerung der Inselzellenfunktion zustandebringt. Im Anastomoseversuch trat eine Blutzuckersenkung nicht mehr auf, wenn beim Spender vor der Pankreasbestrahlung die Nebennieren exstirpiert worden waren. Durch starke Bestrahlungen kann ein verlagertes Pankreas so geschädigt werden, daß ein dauernder Diabetes sich einstellt<sup>4</sup>.

Bei Besendung der Pankreasgegend von Kaninchen mit kurzen **elektrischen Wellen**<sup>5</sup> trat keine sichere Veränderung des Blutzuckers auf. Bei Besendung des Kopfes stieg der Blutzuckergehalt innerhalb zwei Stunden nach der Besendung stark an; dieser Anstieg war von einer deutlichen Hypoglykämie gefolgt.

Bei Hunden, die nach Teilentfernung des Pankreas eine Glykosurie hatten, verschwanden die diabetischen Symptome innerhalb einiger Tage, wenn die Tiere von einem Ort mit Meeresspiegelhöhe ins *Hochgebirge*<sup>6</sup> gebracht wurden. Der Zuckergehalt des Blutes nahm stark ab, und die Kohlehydrattoleranz war erhöht. Nach Rückkehr zur Meereshöhe traten wieder starke diabetische Erscheinungen auf.

**10.** Ein **Schmerzreiz** bewirkt, wenn die Nebennieren entnervt sind, statt einer Vermehrung eine Verminderung des Blutzuckers. Vielleicht handelt es sich um eine reflektorische Förderung der Insulinabgabe<sup>7</sup>; nach der Exstirpation von Pankreas und Nebennieren macht ein Ischiadicusreiz keine Veränderung des Blutzuckergehaltes<sup>8</sup> mehr.

#### **11. Insulinabgabe bei Avitaminosen und bei Vergiftungen.**

Bei *Avitaminosen*<sup>9</sup> sind die LANGERHANSschen Zellen nur wenig verändert.

<sup>1</sup> BANTING u. GAIRNS.

<sup>2</sup> POOS, F., u. O. RISSE: Arch. f. exper. Path. **112**, 176 (1926).

<sup>3</sup> LA BARRE, J., u. P. LORTHIVIR: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 722 (1933).

<sup>4</sup> FISHER, N. F., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **76**, 299 (1926). — Siehe auch RISSE, O., u. F. POOS: Arch. f. exper. Path. **108**, 122 (1925).

<sup>5</sup> SCHLIEPHAKE, E., u. E. WEISSENBERG: Wien. klin. Wschr. **1932**, 560.

<sup>6</sup> GOLDBERGER, S., u. Mitarb.: Boll. Soc. Biol. sper. **7**, 522 (1932) nach Physiol. Abstr. **18**, 130 (1933). — S. a. HEIMANN, F.: Z. exper. Med. **78**, 223 (1931).

<sup>7</sup> SCHTSCHERBAKOW, S. A., u. Mitarb.: Pflügers Arch. **224**, 670 (1930).

<sup>8</sup> SIMNITZKY, W. S., u. Mitarb.: Ebenda **225**, 648 (1930).

<sup>9</sup> MC CARRISON, nach BICKEL, A., u. J. A. COLLAZO: Dtsch. med. Wschr. **1923**, 1408. — BORGH, B.: Nach Ber. Physiol. **50**, 756 (1929).

Bei zahlreichen *Giften*<sup>1</sup> (Arsenik, Pilocarpin usw.) hat man histologisch den Einfluß auf die Struktur der Inselzellen untersucht. Die Angaben lassen keine sicheren Schlüsse über funktionelle Störungen zu. Hochgradig können diese keinesfalls sein, da die untersuchten Gifte keine langanhaltenden Blutzuckersenkungen oder Blutzuckersteigungen verursachten.

Wie weit an der Guanidin- und Synthalinhypoglykämie Insulinmehrsekretion beteiligt ist, bleibt noch offen; sicher ist sie nicht alleinige Folge einer Insulinmehrabgabe, denn die Stoffe wirken auch beim pankreasdiabetischen Hunde blutzuckersenkend<sup>2</sup>.

Mit der Methode der Umleitung des aus der Vena pancreaticoduodenalis abfließenden Blutes in die Blutbahn eines zweiten Hundes, dessen Blutzuckerwerte als Indicator einer Insulinausschüttung verwandt wurden, untersuchten ZUNZ und LA BARRE<sup>3</sup> die Wirkung einer Synthalininjektion. Nach diesen Versuchen soll Synthalin ebenso wie seine Muttersubstanz, das Guanidin, durch Erregung des Zentralnervensystems eine Vermehrung der Inselzellsekretion machen; nach Vagotomie sollen beide Substanzen keine blutzuckersenkende Wirkung mehr haben.

Gallensaure Salze (Cholsäure, Desoxycholsäure, Dehydrocholsäure) senken den Blutzucker normaler Tiere. Diese Senkung fehlt bei pankreaslosen Tieren<sup>4</sup>; vermutlich ist sie also der Ausdruck einer Inselzellenmehrsekretion.

Myrtillin — ein Extrakt aus Blättern von Ericaceen — hat offenbar eine ähnliche Wirkung, da diabetische Erscheinungen nach teilweiser Pankreasentfernung beim Hunde verschwinden sollen<sup>5</sup>, und da nach totaler Pankreasextirpation keine Wirkung festgestellt werden konnte<sup>6</sup>.

Auf Grund histologischer Beobachtungen<sup>7</sup> ist mehrfach die Ansicht geäußert worden, daß *Phlorrhizin* die Funktion der Inselzellen beeinflusse. Aber auch nach langanhaltender Phlorrhizinzufuhr treten an den Inselzellen von Meerschweinchen und Kaninchen keine histologischen

<sup>1</sup> Liter. bei BIEDL, A.: Inn. Sekr. 3. Aufl., II. Teil, S. 374 (1916).

<sup>2</sup> FRANK, E., u. Mitarb.: Arch. f. exper. Path. 115, 55 (1926). — Klin. Wschr. 1928, 1896. — BISCHOFF, F., u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 81, 325 (1929). — S. a. CLARK, G. A.: J. of Physiol. 58, 294 (1924). — BODO, R., u. H. P. MARKS: Ebenda 65, 83 (1928). — RATHERY, F., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 99, 282 (1928). — KÜNG, O.: Z. exp. Med. 88, 42 (1933 (Lit.).

<sup>3</sup> ZUNZ, E., u. J. LA BARRE: C. r. Soc. Biol. Paris 97, 1801 (1927). — Arch. internat. Pharmacodynamie 34, 442 (1928). — S. a. CLARK, G. A.: J. of Physiol. 59, 466 (1924/25).

<sup>4</sup> HORSTERS, H.: Z. exper. Med. 66, 129 (1929).

<sup>5</sup> ALLEN, F. M.: J. amer. med. Assoc. 89, 1577 (1927). — BEST, C. H.: Wien. med. Wschr. 1932, 1.

<sup>6</sup> CHAIKOFF u. SOSKIN, nach MACLEOD, J. J. R.: Lancet 2, 512 (1930).

<sup>7</sup> S. BIEDL.

Veränderungen auf<sup>1</sup>. Auch ist der Insulingehalt des Pankreas nach der Phlorrhizinvergiftung nicht vermindert<sup>2</sup>.

Der Blutzuckergehalt eines Hundes, auf welchen durch Gefäßanastomosen mit einer Carotis und Vena Jugularis externa die isolierte Bauchspeicheldrüse eines zweiten Hundes transplantiert wurde, zeigte keine Veränderungen, wenn Acetylcholin, Pilocarpin, Ergotamin, Nicotin oder Methylenblau in die Blutbahn des isolierten Organs injiziert wurde<sup>3</sup>.

#### **XIV. Wechselbeziehungen zwischen den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse und anderen Drüsen mit innerer Sekretion.**

##### a) Nebenniere<sup>4</sup>.

**1. Nebennierenmark.** Es wurde im ersten Bande dieses Werkes, S. 337, erörtert, daß die Überschwemmung des Blutes mit Zucker nach Adrenalin nicht die Folge einer Hemmung der Inselzellenfunktion sein kann, da die Adrenalinblutzucker Vermehrung und -Glykosurie auch nach der Pankreasentfernung eintritt<sup>5</sup>.

Die Adrenalinversuche an pankreasdiabetischen Tieren haben zu folgender Feststellung geführt: Wenn pankreasdiabetischen Hunden an einem Tage Adrenalin in größeren Mengen wiederholt eingespritzt wird, so steigt die Zuckerausscheidung sehr stark an, auch wenn die Tiere kohlehydratfrei ernährt werden, und die Stickstoffabgabe nimmt zu.

Es wurde S. 322 erwähnt, daß das pankreasdiabetische Tier noch in der Lage ist, Glykogen in Leber und Muskeln zu stapeln, wenn auch in geringerem Grade als ein gesundes Tier. In den Versuchen von BOLLMAN, MANN u. WILHELMJ<sup>6</sup> an pankreasdiabetischen Hunden entsprach die Menge Zucker, welche, 4 Tage nach Absetzen der Insulinzufuhr, unter der Adrenalinwirkung vermehrt im Urin ausgeschieden wurde, der Abnahme des Glykogengehaltes der Muskeln. Es muß angenommen

<sup>1</sup> LEERSUM, E. C. v., u. J. POLENAAR: Arch. f. exper. Path. **62**, 266 (1910). — ALLEN, F. M.: J. metabol. Res. **3**, 65, 589, 623 (1923). Zit. nach NASH, T. P. jr.: Physiol. Rev. **7**, 406 (1927).

<sup>2</sup> NASH, T. P. jr., u. S. R. BENEDICT: J. of Physiol. **61**, 423 (1924). — CORI, G. T.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 74 (1925). — Amer. J. Physiol. **71**, 708 (1924/25).

<sup>3</sup> FOGLIA, V. G.: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 500 (1931).

<sup>4</sup> Hierzu siehe CORI, C. F.: Physiologic. Rev. **11**, 143 (1931).

<sup>5</sup> Bd. I, S. 337, Note 5. — Siehe auch COLWELL, A. B., u. E. M. BRIGHT: Amer. J. Physiol. **92**, 555 (1930).

<sup>6</sup> BOLLMAN, J. L., F. C. MANN u. CH. M. WILHELMJ: J. of biol. Chem. **93**, 83 (1931). — CHAMBERS, W. H., u. Mitarb.: Ebenda **97**, 525 (1932).

werden, daß die Vermehrung der Zuckerausscheidung durch Adrenalin beim pankreasdiabetischen Tiere hierauf und nicht, wie CHAIKOFF und WEBER<sup>1</sup> aus ihren Versuchen geschlossen haben, auf eine Umwandlung von Fett in Kohlehydrat zurückzuführen ist.

Wenn bei Hunden, bei denen Teilentfernungen der Bauchspeicheldrüse ausgeführt wurden, längere Zeit hindurch Adrenalin gegeben wird<sup>2</sup>, so tritt kein Manifestwerden eines latenten Diabetes ein. Offenbar werden die Inselzellen nicht geschädigt. (Die histologische Untersuchung der Inseln von Tieren, die Adrenalin erhielten, hat keine verwertbaren Ergebnisse gebracht<sup>3</sup>). Nur bei manifestem Diabetes führt Adrenalin zu einer starken Steigerung der Zucker- und Stickstoffabgabe.

Nach Beobachtungen an der isolierten, durchströmten Leber pancreasdiabetischer Schildkröten<sup>4</sup>, hat es den Anschein, daß Adrenalin bei Insulinmangel besonders stark glykogenspaltend wirkt.

Die der Adrenalin-Blutzuckervermehrung folgende Blutzuckersenkung dürfte die Folge einer durch die Zuckezunahme ausgelösten Insulinausschüttung sein<sup>5</sup>. Die Förderung der Insulinabgabe durch Adrenalin wiesen ZUNZ und LA BARRE<sup>6</sup> in Versuchen mit Überleiten des Blutes der Vena pancreaticoduodenalis in ein zweites Tier nach.

Auf den Stoffwechsel wirken Insulin und Adrenalin in mancher Beziehung antagonistisch. Die durch Adrenalininjektion bei Fröschen unter aeroben und anaeroben Bedingungen auftretende Erhöhung des Zuckergehaltes des ganzen Tieres wird verhindert, wenn den Tieren 18—24 Stunden vor der Adrenalininjektion Insulin eingespritzt wird<sup>7</sup>.

Die durch Einspritzungen von Adrenalin herbeigeführte Blutzuckervermehrung wird durch Insulin verringert<sup>8</sup>. An dem vermehrten Verschwinden des Zuckers ist vermutlich die Förderung der Zuckerverbrennung durch Insulin, die nach Adrenalin gehemmt ist, beteiligt und

<sup>1</sup> CHAIKOFF, I. L., u. I. J. WEBER: J. of biol. Chem. 76, 813 (1928). — Siehe dagegen RAPPORT, D.: Physiologic. Rev. 10, 349 (1930). — RALLI, E. P., u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 96, 331 (1931).

<sup>2</sup> ALLEN, F. M.: J. metabol. Res. 3, 589 (1923).

<sup>3</sup> Siehe bei BIEDL, A.: Inn. Sekretion, 3. Aufl., Teil II, S. 374 (1916). — Siehe auch POLL, H.: Anat. Anz. 71 (Erg.-Heft), 179 (1930—31). — SAMSON, P. C.: J. Amer. Med. Assoc. 99, 685 (1932). — Ders.: Arch. of Path. 13, 745 (1932). — TATE, Y.: Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) 45, 176 (1933).

<sup>4</sup> Bd. I, S. 338.

<sup>5</sup> Bd. I, S. 338. — SAMSON, P. C., u. H. R. D. JACOBS: Amer. J. Physiol. 99, 433 (1932). — Siehe auch ders.: Ebenda 103, 255 (1933).

<sup>6</sup> ZUNZ, E., u. J. LA BARRE: Arch. internat. Physiol. 29, 281 (1927). — C. r. Soc. Biol. Paris 106, 124 (1931).

<sup>7</sup> BUCHWALD, K. W., u. C. F. CORI: J. of biol. Chem. 92, 355 (1931).

<sup>8</sup> Lit. Bd. I, S. 338, Note 3 u. 4.



besonders die Hemmung der Adrenalin-Glykogenolyse in der Leber<sup>1</sup> und in den Muskeln<sup>2</sup>.

Auch die Adrenalinwirkung auf das Leberfett<sup>3</sup> und das Lebereiweiß<sup>4</sup> sowie auf die Acetaldehydbildung in der Leber<sup>5</sup> wird durch Insulin aufgehoben.

Auf die Vermehrung der Milchsäure des Blutes nach Adrenalin scheint dagegen Insulin keinen oder nur einen geringen hemmenden Einfluß zu haben<sup>6</sup>.

Andererseits kann eine Adrenalineinspritzung die nach der Insulinzufuhr auftretenden, hypoglykämischen Erscheinungen unter Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei Kalt- und Warmblütern vorübergehend aufheben<sup>7</sup>. Doch wirken Adrenalineinspritzungen weniger zuverlässig als Dextrosezufuhr. Durch Injektion entsprechend großer Dosen Adrenalin läßt sich die hypoglykämische Wirkung selbst großer Insulingaben verhindern<sup>8</sup>.

Bei mikroskopischer Betrachtung der Inseln des Mäusepankreas *in situ* ließ sich bei intravenöser Injektion von Adrenalinlösungen (0,01—0,05 ccm 1 : 10000 bis 1 : 1 Million) eine Beeinträchtigung der Blutzirkulation im Inselgewebe feststellen<sup>9</sup>.

Dem Insulin-Adrenalin-Antagonismus scheint eine Bedeutung bei der Insulinhypoglykämie zuzukommen. Mit einer ganzen Reihe von Verfahren ist es gelungen, den Nachweis zu führen, daß während der Insulinhypoglykämie eine zentral ausgelöste Adrenalinausschüttung stattfindet, die zur Verarmung der Nebennieren an Adrenalin führen kann<sup>10</sup>.

<sup>1</sup> Lit. Bd. I, S. 338, Note 5. — v. ISSEKUTZ, B.: *Biochem. Z.* **147**, 264 (1924). — SATOH, H.: *Tohoku J. exper. Med.* **13**, 6, 40 (1929).

<sup>2</sup> CORI, C. F., u. K. W. BUCHWALD: *J. of biol. Chem.* **87**, XXXVIII (1930); **92**, 355 (1931).

<sup>3</sup> SATOH.

<sup>4</sup> PASCHKIS, K.: *Klin. Wschr.* **1929**, 1293.

<sup>5</sup> GOTTSCHALK, A.: *Biochem. Z.* **155**, 348 (1925).

<sup>6</sup> CORI, C. F. u. G. T.: *J. of biol. Chem.* **84**, 683 (1929). — CORI, G. T., u. Mitarb.: *Ebenda* **86**, 375 (1930). — S. a. BUCHWALD u. CORI.

<sup>7</sup> GOTTSCHALK, A.: *Biochem. Z.* **159**, 502 (1925). — WINTER, L. B., u. W. S. SMITH: *J. of Physiol.* **58**, 327 (1924). — BANTING, F. G., u. Mitarb.: *Amer. J. Physiol.* **62**, 162 (1922). — BURN, J. H.: *J. of Physiol.* **57**, 318 (1923). — MUELLER, E. F., u. Mitarb.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 142 (1925). — BRUGSCH, T., u. Mitarb.: *Biochem. Z.* **147**, 117 (1924). — GEILING, E. M. K., u. Mitarb.: *J. of Pharmacol.* **36**, 235 (1929). — DWORKIN, S.: *Amer. J. Physiol.* **98**, 467 (1931) u. a.

<sup>8</sup> DE NAYER, P. P.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 1049 (1932).

<sup>9</sup> BERG, N. B.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 696 (1930).

<sup>10</sup> Bd. I, S. 339, Note 3 u. 4. — S. auch: SAITO, S.: *Tohoku J. exper. Med.* **12**, 263 (1929). — NIKOLAEFF, M. P.: *Arch. f. exper. Path.* **141**, 225 (1929). — DWORKIN, S.: *Amer. J. Physiol.* **96**, 311 (1931). — COLLIN, R., u. Mitarb.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 66 (1931).

Die während einer Insulinblutzuckersenkung ausgeschütteten Adrenalinmengen genügen offenbar, um so viel Zucker zu mobilisieren, daß der Stärke der Insulinhypoglykämie wirksam entgegen gearbeitet wird. Denn nach der Nebennierenentfernung<sup>1</sup> oder nach der Nebennierenentnervung durch Splanchnicusdurchschneidung oder -ausschaltung<sup>2</sup> genügen im allgemeinen kleinere Insulingaben, um schwere hypoglykämische Zustände herbeizuführen. Doch findet sich auch die Angabe, daß die Nebennierenentfernung Kaninchen und Ratten nicht empfindlicher gegen Insulin machen soll<sup>3</sup>. Das in der Insulinhypoglykämie ausgeworfene Adrenalin scheint dafür verantwortlich zu sein, daß die Muskeln der nach Insulinkrämpfen gestorbenen Tiere extrem glykogenarm sind und daher so ungemein rasch totenstarr werden; denn an nebennierenlosen Tieren fehlt diese rasche Totenstarre nach dem Insulintod<sup>4</sup>.

Daß die Vermehrung der Hexosemonophosphorsäure des Muskels auf die Adrenalinausschüttung zurückzuführen ist, wurde S. 386 erwähnt.

Da Adrenalin die Glykogenvorräte des Körpers verringert, führt eine Vorbehandlung mit diesem Hormon am Vortage einer Insulindarreichung zu einer Verstärkung der Insulinblutzuckerwirkung<sup>5</sup>.

Es wurde früher ausgeführt<sup>6</sup>, daß nicht alle Adrenalinwirkungen durch Insulin antagonistisch beeinflußt werden. Aber die an isolierten Organen durchgeführten Versuche zur Frage des Adrenalin-Insulin-Antagonismus bedürfen der Nachprüfung unter Verwendung von reinem krystallisiertem Insulin.

Nach langer Insulinbehandlung werden die Nebennieren von Tauben schwerer<sup>7</sup>. Bei Kaninchen steigt der Adrenalinegehalt der Nebennieren einige Zeit nach dem Abbrechen einer längeren Insulinbehandlung auf ungewöhnlich hohe Werte an<sup>8</sup>.

Die adrenalinbereitenden Zellen aus dem Zentralnervensystem der

<sup>1</sup> Bd. I, S. 339, Note 6. — S. auch BASILIOU, B., u. F. ZELL: *Biochem. Z.* **238**, 427 (1931). — TADA, H.: *Tohoku J. exper. Med.* **17**, 588 (1931). — BISCHOFF, F., u. Mitarb.: *Amer. J. Physiol.* **99**, 253 (1932). — CASAS SANCHÉS, J.: *Nach Kongr. Zbl. inn. Med.* **70**, 757 (1933).

<sup>2</sup> Bd. I, S. 339, Note 5. — S. a. DWORKIN, S.: *Amer. J. Physiol.* **98**, 467 (1931).

<sup>3</sup> Bd. I, S. 340, Note 1. — S. a. STEWART, G. N., u. J. M. ROGOFF: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **20**, 339 (1923).

<sup>4</sup> POOS, F., u. O. RISSE: *Arch. f. exper. Path.* **112**, 176 (1926). — S. a. BAUR, H., u. Mitarb.: *Münch. med. Wschr.* **1924**, 169, 541.

<sup>5</sup> SAHUYN, M., u. N. R. BLATHERWICK: *J. of biol. Chem.* **79**, 443 (1928).

<sup>6</sup> Bd. I, S. 338, Note 6 u. 7; S. 339, Note 1. — TADA, S.: *Tohoku J. exper. Med.* **15**, 50 (1930). — S. auch BODO, R. C., u. I. NEUWIRTH: *Amer. J. Physiol.* **103**, 5 (1933).

<sup>7</sup> RIDDLE, O., u. Mitarb.: *Amer. J. Physiol.* **68**, 461 (1928).

<sup>8</sup> Bd. I, S. 340, Note 2.

Ringelwürmer verlieren ihren Adrenaliningehalt, wenn sie in Insulinlösungen hineingelegt werden<sup>1</sup>.

Nach älteren Angaben sollte die Ausschaltung der Adrenalinproduktion des Nebennierenmarkes, durch Abbinden der Nebennierenvenen<sup>2</sup> oder Entfernen der Nebennieren<sup>3</sup>, den Diabetes nach Pankreasausfall verhindern oder abschwächen. Aber STEWART und ROGOFF<sup>4</sup> gaben an, daß nebennierenlose Tiere auf die Pankreasentfernung in gleicher Weise reagieren wie normale Tiere. Auch die bei Katzen nach der Entfernung des Pankreas auftretende Steigerung des Gasstoffwechsels wurde durch die Entfernung der Nebennieren nicht beeinflußt<sup>5</sup>.

CIMINATA<sup>6</sup> hat auf Grund mangelhafter Versuche behauptet, daß die Entnervung der Nebennieren die diabetischen Erscheinungen günstig beeinflusse. Nachuntersuchungen haben bewiesen, daß diese Annahme falsch ist<sup>7</sup>.

Es liegt die Angabe vor, daß der Adrenalinvorrat<sup>8</sup> der Nebennieren beim Pankreasdiabetes sehr vermindert sei; aber es fehlen genaue Versuche über die Stärke der Adrenalinsekretion während der Erkrankung. LA BARRE und HOUSSA<sup>9</sup> haben versucht, den Adrenaliningehalt des Blutes der Nebennierenvene von normalen und von pankreasdiabetischen Hunden mittels der Methode des isolierten Kaninchendarmes zu bestimmen und zu vergleichen. Es ist nicht sicher, ob die Empfindlichkeit und Genauigkeit dieser Methode für die Entscheidung der Frage zureichend ist.

Bei menschlichem Diabetes finden sich an den Nebennieren keine typischen histologischen Veränderungen<sup>10</sup>. Auch beim experimentellen Diabetes fehlen charakteristische Anzeichen einer veränderten Funktion<sup>11</sup>.

<sup>1</sup> POLL, H.: *Naturwiss.* **19**, 397 (1931).

<sup>2</sup> ZUELZER, G., u. Mitarb.: *Dtsch. med. Wschr.* **1908**, 1380.

<sup>3</sup> HÉDON, E., u. G. GIRAUD: *C. r. Soc. Biol. Paris* **83**, 1310 (1920).

<sup>4</sup> STEWART, G. N., u. J. M. ROGOFF: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **20**, 339 (1923). — Siehe auch ALLEN, F. M.: *J. metabol. Res.* **2**, 219 (1922); **3**, 589 (1923). — HOUSSAY, B. A., u. J. T. LEWIS: *Amer. J. Physiol.* **70** 512 (1923).

<sup>5</sup> RING, G. C. u. C. W. HAMPEL: *Amer. J. Physiol.* **104**, 298, (1933).

<sup>6</sup> CIMINATA, A.: *Boll. Soc. Biol. sper.* **3**, 1251 (1928). — *Klin. Wschr.* **1928**, 189. — *Arch. Pat. e Clin. med.* **8**, 79 (1929). — *Klin. Wschr.* **1932**, 150.

<sup>7</sup> TURCATTI, E.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 466 (1929). — FORMIGUERA, R. C., u. J. PUCHE: *Ebenda* **108**, 171 (1931). — GONDARD, L.: *Ebenda* **112**, 1036 (1933). — NOTHMANN, M.: *Klin. Wschr.* **1932**, 774. — VIALE, G.: *Ebenda* **1933**, 467.

<sup>8</sup> Bd. I, S. 340, Note 4.

<sup>9</sup> LA BARRE, J., u. P. HOUSSA: *Ann. de Physiol.* **8**, 340 (1932).

<sup>10</sup> KRAUS, E. J., u. A. WEICHELBAUM: *Handb. spez. path. Anat. Hist.* **5**, II, 705 (1929). — HERXHEIMER, G.: *Handb. inn. Sekr.* **1**, 99 (1928).

<sup>11</sup> LANGFELDT, E.: *Acta med. scand.* (Stockh.) **53**, I (1920).

Durch die Hypoglykämie nach Insulin wird eine starke Abnahme des Cholesteringehaltes der Nebennieren verursacht<sup>1</sup>.

Über die Blutzuckersenkung nach der Entfernung der Nebennieren beim normalen Tiere wurde im Bd I, S. 195, 199 und 217 berichtet.

**2. Nebennierenrinde.** Im Gegensatz zu STEWART und ROGOFF sind die älteren Befunde über die Beeinflussung des Pankreasdiabetes durch die Nebennierenexstirpation in neuerer Zeit wieder bestätigt worden. Bei pankreaslosen Katzen<sup>2</sup> und Hunden<sup>3</sup> sank der Zuckergehalt des Blutes danach ab auf hypoglykämische Werte. Der Glykogengehalt der Leber und der Muskeln war bei den pankreasdiabetischen Katzen ohne Nebennieren niedriger als bei jenen, welchen nur die Bauchspeicheldrüse exstirpiert worden war. Bei gleichzeitiger Entfernung von Pankreas und Nebennieren beim Hunde stieg der Blutzucker weniger stark an, z. B. bei einem Tiere im Laufe von 12 Stunden nur bis auf 143 mg%.

Diese Untersucher nehmen an, daß die Blutzuckersenkung nach der Entfernung der Nebennieren beim pankreasdiabetischen Tiere auf den Ausfall der Nebennieren-Rinde zurückzuführen ist.

Durch Zufuhr von Nebennierenrinden-Extrakt<sup>4</sup> beim pankreasdiabetischen Hunde, welcher durch Verfütterung von Pankreas und durch Insulin am Leben gehalten wurde, konnte eine Abnahme der Stickstoffausscheidung auf die Hälfte und eine starke Verminderung der Zuckerabgabe (z. B. von 25—30 g täglich in der Vorperiode auf 0—5 g) erzielt werden. Trotz fortgesetzter Extraktzufuhr stiegen aber Zucker- und Stickstoffausscheidung nach 4—6 Tagen wieder an; dagegen war der Extrakt nach achttägiger Pause wieder wirksam.

#### b) Schilddrüse.

Bei der histologischen Untersuchung der *Inselzellen* des Pankreas nach der *Schilddrüsenentfernung* fand man z. T. eine Hyperplasie; aber die anatomischen Veränderungen, die beobachtet wurden<sup>5</sup>, lassen keine Rückschlüsse zu auf eine Veränderung der Inselzellfunktion; besonders weil bei der Athyreose des Menschen<sup>6</sup> oft auch die geringste Andeutung einer Hyperplasie fehlt.

Die *Schilddrüsenverfütterung* bewirkt zwar eine erhebliche Vergrößerung der Bauchspeicheldrüse; an dieser Vergrößerung sind jedoch

<sup>1</sup> CHAMBERLAIN, E. N.: J. of Physiol. **70**, 441 (1931).

<sup>2</sup> BRITTON, S. W., u. H. SILVETTE: Amer. J. Physiol. **100**, 701 (1932)  
Lit.

<sup>3</sup> VIALE, G.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **87**, 155 (1932). — Derselbe: Klin. Wschr. **1933**, 467.

<sup>4</sup> KOEHLER, A. E.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 989 (1931).

<sup>5</sup> LORAND, M. A.: C. r. Soc. Biol. Paris **56**, 500 (1904). — FALTA, W.: Wien. klin. Wschr. **1909**, 1059. — TATUM, A. T.: J. of exper. Med. **17**, 636 (1913). — KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. **11**, 255 (1917). — WEGELIN, C.: Handb. spez. path. Anat. Hist. **8**, 57 (1926).

<sup>6</sup> WEGELIN a. a. O. S. 363.

die Inselzellen nicht beteiligt. Diese zeigen vielmehr nach größeren Mengen Schilddrüse Zeichen der Degeneration und Atrophie<sup>1</sup>. *Thyroxin*-injektionen wirken<sup>2</sup> bei Mäusen wie Schilddrüsenzufuhr. Die Inselzellen atrophieren sehr stark, so daß die Masse des Inselzellengewebes auf unter  $\frac{1}{2}$  des Normalwertes absinkt.

Mit der Methode der Bluttransfusion ist es *nicht* gelungen, mit Sicherheit nachzuweisen, daß die Injektion von Thyroxin und Thyreoglobulin beim Hunde eine Vermehrung der Inselzellsekretion verursacht<sup>3</sup>.

*Die histologischen Befunde sprechen also dafür, daß eine starke Vermehrung des Gehaltes an Schilddrüsenhormon im tierischen Organismus die Funktion der Inselzellen des Pankreas beeinträchtigt.*

Im Widerspruch hierzu scheint die Feststellung zu stehen, daß die Darreichung von Zucker bei Kaninchen, welche mit Schilddrüse vorbehandelt worden sind, von einer stärkeren sekundären Hypoglykämie gefolgt ist als bei normalen Tieren. Sie kann so stark sein, daß der hypoglykämische Schock eintritt<sup>4</sup>. Vor und nach diesem stellt sich oft eine sehr starke Hyperglykämie ein. Es ist jedoch anzunehmen, daß die starke Hypoglykämie nicht die Folge einer durch die Zuckerdarreichung ausgelösten vermehrten Insulinabgabe ist, sondern daß sie mit der durch die Schilddrüsenzufuhr bewirkten Glykogenverarmung der Leber und der Muskeln zusammenhängt. Das ausgeschüttete Insulin wirkt stärker, weil der Glykogenvorrat des Körpers gering ist. Für diese Deutung sprechen auch die Ergebnisse der Versuche von TITSO und MACLEOD<sup>5</sup>, welche fanden, daß eine subcutane Zuckereinjektion bei Kaninchen nach einer 5—6 Tage langen Vorbehandlung mit Schilddrüse eine stärkere Blutzuckersteigerung verursachte als vor dem Beginn der Schilddrüsenfütterung; dagegen trat nur noch eine geringe Steigerung des Blutzuckergehaltes auf, wenn länger als 10 Tage Schilddrüse gegeben worden war. Es ist anzunehmen, daß der Glykogengehalt des Körpers nach dieser Zeit herabgesetzt war.

Bei Hunden, denen der Hauptteil der Bauchspeicheldrüse entfernt worden ist, wird die auftretende Glykosurie verstärkt oder der Pankreas-

<sup>1</sup> KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. **11**, 256 (1917). — HERRING, P. T.: Ebenda 231. — S. auch WEGELIN a. a. O. S. 401.

<sup>2</sup> GLASER, M.: Z. Anat. **80**, 704 (1926). — Z. wiss. Biol. **107**, 98 (1926). — Siehe dagegen FLORENTIN, P., u. J. WATRIN: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 111 (1929); **107**, 372 (1931).

<sup>3</sup> ZUNZ, E., u. J. LA BARRE: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 225 (1931); **110**, 95, 1001 (1932). — Arch. internat. Physiol. **35**, 286 (1932).

<sup>4</sup> MARKS, H. P.: J. of Physiol. **60**, 402 (1925). — S. auch HOET, J. P., u. H. P. MARKS: Proc. roy. Soc. Lond. **100**, 72 (1926).

<sup>5</sup> TITSO, M.: Nach J. J. R. MACLEOD: Lancet **1930**, II, 512.

diabetes verschlimmert, wenn Schilddrüse verfüttert wird<sup>1</sup>. Wahrscheinlich ist an der Glykosurie, die auch bei Überschwemmung des gesunden Körpers mit Schilddrüsenhormon auftreten kann, ein funktioneller Ausfall der Inselzellen beteiligt.

Bei Morbus Basedow bildet sich nicht selten ein Diabetes mellitus aus<sup>2</sup>; häufig wurde eine Atrophie des Inselapparates beobachtet.

Die Stärke der Hyperglykämie beim *Pankreasdiabetes* des Hundes scheint durch die *Schilddrüsenentfernung* gelegentlich etwas gemildert zu werden<sup>3</sup>. Nach EPPINGER und Mitarb<sup>4</sup>, hemmt die zuvor ausgeführte Thyreoidektomie beim hungernden Hunde die Steigerung des Eiweißumsatzes, die nach der Pankreasexstirpation festzustellen ist. In den Versuchen von YRIART verlief der Pankreasdiabetes bei schilddrüsenlosen Hunden genau so schwer, wie bei vorher normalen Tieren. Ob der Quotient Dextrose: Stickstoff im Harn verändert wird, ist unsicher<sup>5</sup>. Die gleichzeitige Entfernung von Pankreas und Schilddrüse bei Katzen verhindert die diabetische Steigerung des Gasstoffwechsels nicht<sup>6</sup>.

Bei Kaulquappen tritt die Metamorphose nach der *Pankreasentfernung* zur normalen Zeit ein: Die Inselzellen dieser Tiere üben also keinen Einfluß auf die Schilddrüse aus. Die Glykogenanreicherung in der Leber, die bei schilddrüsengefütterten Kaulquappen eintritt, wird ohne zureichenden Grund auf eine Förderung der Insulinabgabe bezogen<sup>7</sup>.

Bei diabetischen Menschen, besonders bei jugendlichen, wird oft eine parenchymatöse Struma gefunden<sup>8</sup>. LANGFELDT<sup>9</sup> gibt an, daß er bei seinen pankreaslosen Hunden z. T. sehr starke Proliferation des Schilddrüsenepithels beobachtet habe. Ob die starke Zunahme des Jodgehaltes der Schilddrüse von Hunden nach Pankreasentfernung<sup>10</sup>

<sup>1</sup> SHPINER, L. B.: Amer. J. Physiol. **83**, 134 (1927/28) Lit.; **92**, 672 (1930). — YRIART, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 128 (1930). — Siehe auch ALLEN, F. M.: J. metabol. Res. **2**, 219 (1922).

<sup>2</sup> WEGELIN, a. a. O. S. 401. — S. auch z. B.: ROHDENBURG, G. L.: Endocrinology **4**, 63 (1920). — HOLCOMB, B.: Ebenda **13**, 467 (1929). — GINSBERG, A. M.: Ebenda **15**, 225 (1931) Lit.

<sup>3</sup> FRIEDMANN, G. A., u. J. GOTTESMANN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 210 (1923). — ALLEN, F. M.: J. metabol. Res. **2**, 219 (1922). — BARANOFF, W. G.: Z. exper. Med. **59**, 222 (1928). — WOLFSON, H.: Amer. J. Physiol. **81**, 453 (1927) Lit.

<sup>4</sup> EPPINGER, H., W. FALTA u. C. RUDINGER: Z. klin. Med. **66**, 1 (1908). — Siehe dagegen YRIART.

<sup>5</sup> EPPINGER u. Mitarb. — YRIART.

<sup>6</sup> RING, G. C., u. C. W. HAMPEL: Amer. J. Physiol. **104**, 298 (1933).

<sup>7</sup> ARON, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 215 (1928).

<sup>8</sup> KRAUS, E. J., u. A. WEICHELBAUM: Handb. spez. path. Anat. Hist. **5**, II, 705 (1929). — HERXHEIMER, G.: Handb. inn. Sekr. **1**, 99 (1928).

<sup>9</sup> LANGFELDT, E.: Acta med. scand. (Stockh.) **53**, 1 (1920).

<sup>10</sup> SWEET, J. E., u. J. W. ELLIS: J. of exper. Med. **39**, 63 (1924).

auf den Fortfall der inneren Sekretion der Inselzellen zu beziehen ist, ist nicht zu entscheiden.

*Insulin* ist bei Kaninchen und Meerschweinchen ohne sichere Wirkung auf die Struktur des Schilddrüsengewebes. Nach häufig wiederholten Insulininjektionen sollen die histologischen Anzeichen der gesteigerten inkretorischen Tätigkeit zu finden sein<sup>1</sup>.

Nach zahlreichen Angaben wirkt *Insulin* nach der *Thyreoidektomie*, wenn diese einige Zeit vorher ausgeführt worden ist, auf den Kohlehydratstoffwechsel der Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Hunde viel stärker ein; die Krampfdosis ist erheblich kleiner als bei normalen Tieren<sup>2</sup>.

BURN und MARKS fanden z. B. bei Kaninchen folgende Krampfgrenzdosen:

	vor	nach
	der Schilddrüsenentfernung:	
1.	> 1,6 mg pro kg	0,25 mg pro kg
2.	> 1,2 „ „	0,25 „ „
3.	1,08 „ „	0,25 „ „
4.	0,53 „ „	0,2 „ „
5.	0,4 „ „	0,15 „ „
6.	0,27 „ „	0,22 „ „
7.	0,15 „ „	0,075 „ „

Wenn die Schilddrüsenentfernung lange Zeit — 5—6 Wochen bei der Katze — zurückliegt, dann wandelt sich nach BRITTON und MYERS die Insulinüberempfindlichkeit in eine Unterempfindlichkeit um.

Vielleicht darf die erwähnte Steigerung der Insulinempfindlichkeit des Körpers in Zusammenhang gebracht werden mit der häufig nach der Schilddrüsenentfernung beobachteten Erhöhung der Kohlehydrattoleranz (s. S. 129). Eine bedeutende Rolle kann aber diese Steigerung der Insulinempfindlichkeit nicht spielen, da die Schilddrüsenentfernung nur zu einer geringen Hypoglykämie führt, wenn sie überhaupt den Zuckergehalt des Blutes verändert. Es müßte denn sein, daß entsprechend der Empfindlichkeitssteigerung die Insulinsekretion eingeschränkt wird.

<sup>1</sup> NICHOLSON, F. M.: J. of exper. Med. 39, 63 (1924). — WATRIN, J., u. P. FLORENTIN: C. r. Soc. Biol. Paris 100, 111 (1929). — COLLIN, R., u. Mitarb.: Ebenda 108, 64 (1931). — Rev. franç. Endocrin. 10, 271 (1932). — RÄIHÄ, C. E.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpzg.) 58, 8 (1929). — DERS. u. U. UOTILA: Ebenda 65, 287 (1933).

<sup>2</sup> DUCHENEAU, L.: C. r. Soc. Biol. Paris 90, 248 (1924). — HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: Ebenda 91, 478, 1037 (1924); 93, 877 (1925). — BURN, J. H., u. H. P. MARKS: J. of Physiol. 59, VIII, (1924/25); 60, 131 (1925). — BRITTON, S. W., u. W. K. MYERS: Amer. J. Physiol. 84, 132 (1927). — BODANSKY, A.: J. of biol. Chem. 63, LXVI, (1925). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 21, 46 (1923). — BOSE, J. P.: Indian J. med. Res. 18, 227 (1930).

Auch bei pankreasdiabetischen Hunden wirkt Insulin stärker senkend auf den Blutzucker, wenn außerdem die Schilddrüse entfernt worden ist<sup>1</sup>.

Bei normalen Tieren wird die *Insulinwirkung* durch die *Zufuhr* von wenig *Schilddrüse* abgeschwächt. Die Tiere reagieren auf Insulin nach der Vorbehandlung mit Schilddrüse oder Thyroxin z. T. mit schwächerer Blutzuckersenkung<sup>2</sup>. In anderen Versuchen wurde jedoch dieser Antagonismus vermißt<sup>3</sup>. Nach starker Schilddrüsenbehandlung, welche die Leber glykogenfrei macht, kann nach Insulin sogar eine sekundäre tödliche Hypoglykämie eintreten<sup>4</sup>. Nach BODANSKY<sup>5</sup> schwächt die Thyroxinzufuhr zwar nicht die Stärke der Insulinblutzuckersenkung ab, bewirkt aber, daß der Wiederanstieg langsamer verläuft.

Wenn der Glykogengehalt der Leber<sup>6</sup> durch Thyroxinbehandlung bei Kaninchen stark herabgesetzt ist, so führt die gleichzeitige Applikation von Traubenzucker und Insulin zu einer starken Glykogenspeicherung. Bei fortgesetzter Thyroxinvergiftung läßt sich bei Meer-schweinchen der Glykogenschwund der Leber durch gleichzeitige Gaben von Insulin und Lävulose verhindern. Der Gewichtssturz läßt sich dagegen nicht aufhalten<sup>7</sup>.

Durch Vorbehandlung mit Dijodtyrosin wird die Insulinwirkung auf den Blutzucker des Kaninchens nicht verändert<sup>8</sup>.

Daß Insulin die Wirkung des Schilddrüsenhormons z. T. antagonistisch beeinflußt, ergibt sich auch aus anderen Befunden: Die Wirkung der Schilddrüsenstoffe auf die Metamorphose der Amphibien kann durch Insulin gehemmt oder aufgehoben werden<sup>9</sup>. Bei Ratten ist die Stoffwechselsteigerung nach Schilddrüsenverfütterung kleiner, wenn Insulin und Zucker injiziert werden<sup>10</sup>. Bei Mäusen wird dadurch

<sup>1</sup> ASZODI, Z., u. Z. ERNST: Pflügers Arch. **215**, 431 (1927).

<sup>2</sup> BURGE, W. E., u. M. WILLIAMS: Amer. J. Physiol. **81**, 307 (1927). — EHRISMANN, O.: Arch. f. exper. Path. **121**, 299 (1927). — KÖNIG, W.: Klin. Wschr. **1929**, 634. — HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 1037 (1924). — BURN u. MAKRS.

<sup>3</sup> MAGENTA, M. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 1125 (1923). — BURN, J. H.: J. of Physiol. **57**, XXXVIII, 318 (1923). — WINTER, L. B., u. W. SMITH: J. of Physiol. **58**, 327 (1923).

<sup>4</sup> MARKS, H. P.: J. of Physiol. **60**, 402 (1925).

<sup>5</sup> BODANSKY, A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 538 (1923). — Quart. J. exper. Physiol. **1923**, Suppl. S. 62.

<sup>6</sup> ALTHAUSEN, T. L.: Ann. int. Med. **6**, 193 (1932).

<sup>7</sup> KNITTEL, G., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **76**, 362 (1931).

<sup>8</sup> HINSBERG, K., u. T. THELEN: Klin. Wschr. **1932**, 1878.

<sup>9</sup> LUNDBERG, E.: Acta med. scand. (Stockh.) **64**, 470 (1926). — GESSNER, W.: Z. Biol. **86**, 67 (1927). — ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. **206**, 467 (1924).

<sup>10</sup> OKUMURA, T.: Biochem. Z. **176**, 325 (1926).



die Abnahme des Fettgehaltes des Körpers<sup>1</sup> verhindert, welche durch Schilddrüsenfütterung bewirkt wird. Die starke Oxydationssteigerung, welche nach der Injektion von Schilddrüsenauszügen bei winterschlafenden Tieren auftritt, wird abgeschwächt oder bleibt aus, wenn Extrakte aus der Bauchspeicheldrüse winterschlafender Igel eingespritzt werden<sup>2</sup>. (Es ist wünschenswert, daß diese Versuche mit Insulin und Thyroxin nachgeprüft werden.)

Der stark erhöhte Purinstoffwechsel<sup>3</sup> bei Morbus Basedow wird durch Insulinbehandlung eingeschränkt.

Nach TADA<sup>4</sup> ist der ausgeschnittene Darm schilddrüsenloser Kaninchen unterempfindlich, der schilddrüsengefütterter Kaninchen überempfindlich gegen die hemmende Wirkung zugegebenen Insulins.

### c) Hypophyse.

**1. Hypophysenvorderlappen.** Wird bei der Kröte (*Bufo arenarum* Hens.) vor der Entfernung des Pankreas die Hypophyse entfernt, so werden dadurch in der Mehrzahl der Fälle die diabetischen Erscheinungen abgeschwächt oder ihr Auftreten wird verhindert<sup>5</sup>. Der Blutzucker steigt nicht oder viel weniger hoch an.

Auch bei anderen Amphibien, bei Fischen und Reptilien sind ähnliche Feststellungen gemacht worden. Bei dem Elasmobranchier *Mustelis canis*<sup>6</sup> steigt der Blutzucker nach der Pankreasentfernung von im Durchschnitt 105 mg% (65—137 mg; 10 Tiere) auf im Durchschnitt 402 mg% (350—431) an. Während die Hypophysektomie allein den Blutzuckergehalt unbeeinflusst läßt, steigt dieser nach der Entfernung beider Drüsen nur noch auf einen Wert von im Durchschnitt 288 mg% an.

Entsprechend dem niedrigeren Gehalt des Blutes an Zucker bleibt die Glykosurie aus oder tritt seltener auf. Eine ähnliche Wirkung, wie die Entfernung der ganzen Hypophyse, hat die Exstirpation des Drüsenlappens der Kröte, welcher dem Vorderlappen der Säugetierhypophyse entspricht. Auch nach der Verletzung des Tuberculum cinereum bzw. des Infundibulum tritt im Anschluß an die folgende Entfernung des Pankreas seltener Glykosurie auf<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> OMURA, S.: *Fol. endocrin. jap.* 5, 118 (1930).

<sup>2</sup> ADLER, L.: *Arch. f. exper. Path.* 91, 110 (1921).

<sup>3</sup> OGAWA, T., u. S. SHINGU: *Fol. endocrin. jap.* 7, 39 (1931).

<sup>4</sup> TADA, S.: *Tohoku J. exper. Med.* 14, 400 (1929).

<sup>5</sup> HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: *C. r. Soc. Biol. Paris* 104, 407 (1930). — *Pflügers Arch.* 227, 239 (1931). — *C. r. Soc. Biol. Paris* 113, 469 (1933).

--- CAMPOS, C. A., u. Mitarb.: *Ebenda* 113, 467 (1933).

<sup>6</sup> ORIAS, O.: *Biol. Bull.* 63, 477 (1932).

<sup>7</sup> HOUSSAY u. BIASOTTI, hierzu s. auch SCHÜRMEYER, A.: *Klin. Wschr.* 1926, 2311. — ORIAS.

Die nach der Pankreasentfernung auftretende Verarmung der Leber an Glykogen scheint durch die Entfernung des Drüsenlappens — jedoch nicht durch die Entfernung der ganzen Hypophyse — z. T. verhindert zu werden<sup>1</sup>.

Die Implantation<sup>2</sup> der Hypophyse ruft das Ansteigen des Blutzuckers und das Auftreten der Glykosurie bei der Kröte ohne Pankreas und ohne Hypophyse wieder hervor. Es hat sich gezeigt, daß diese Eigenschaft in besonderem Maße dem Drüsenlappen zukommt. Die Implantation des Neuralis-Intermedia-Anteiles der Hypophyse hat eine viel geringere Wirkung. Wie die Implantation wirkt auch die Zufuhr von Extrakten aus Drüsenlappen<sup>3</sup>.

Bei den Batrachiern erwiesen sich auch die Zubereitungen aus Vorderlappen der Hypophyse von Fischen, Vögeln und Säugetieren als stark wirksam. Dagegen gelang es bei der Schlange *Aphis meremii* nicht, Hyperglykämie und Glykosurie wieder zu erzeugen, wenn dem hypophysenlosen und pankreaslosen Tiere Drüsenlappen der Amphibien oder Vorderlappenextrakte der eigenen Tiergattung zugeführt wurden.

Der Mechanismus der Wirkung ist nicht aufgeklärt: Während die Implantation von Drüsenlappen bei der normalen Kröte den Glykogengehalt der Leber und des Muskels etwas erhöht, führt sie am pankreaslosen und hypophysenlosen Tier nicht zu einer eindeutigen Veränderung des Glykogengehaltes<sup>4</sup>.

Der Diabetes läßt sich durch Drüsenlappenimplantation nicht mehr hervorrufen, wenn vorher die Leber exstirpiert wurde<sup>5</sup>; jedoch verläuft die Blutzuckerabnahme, welche durch Leberentfernung verursacht wird, bei der diabetischen Kröte langsamer, wenn Drüsenlappen implantiert wird, und der Glykogengehalt des Muskels bleibt höher als bei leberlosen diabetischen Kröten ohne Drüsenlappenimplantation<sup>6</sup>.

Die Entfernung anderer Organe, z. B. des Verdauungstraktes, der Nebennieren, der Schilddrüse, der Geschlechtsdrüsen, ist auf die Entstehung der Hyperglykämie und Glykosurie durch Drüsenlappenzufuhr ohne Einfluß.

Wenn beim hypophysenlosen Hunde eine Pankreasexstirpation durchgeführt wird<sup>7</sup>, dann steigt der Blutzucker weniger stark an als

<sup>1</sup> HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 407 (1930).

<sup>2</sup> HOUSSAY, u. BIASOTTI: Ebenda — Pflügers Arch. **227**, 239 (1931). — C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 469 (1933). — CAMPOS u. Mitarb.

<sup>3</sup> HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 733 (1931); **113**, 469 (1933).

<sup>4</sup> HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: Ebenda **104**, 407 (1930). — Pflügers Arch. **227**, 239 (1931).

<sup>5</sup> HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 469 (1933).

<sup>6</sup> CAMPOS, u. Mitarb.

<sup>7</sup> HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 121 (1930). — Pflügers Arch. **227**, 664 (1931).

beim vorher normalen Tier. Meist liegt er unter 300 mg%. Dementsprechend ist die Glykosurie geringer und die Harnmenge nimmt nicht immer zu. Die Ketokörperausscheidung ist geringer<sup>1</sup>.

Nach der Entfernung der Hypophyse beim pankreasdiabetischen Tier nimmt die Erkrankung eine leichtere Form an. Blutzucker und Glykosurie nehmen ab und der Gewichtsverlust wird weniger stark (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37 (nach HOUSSAY u. BIASOTTI).

Hund, 8,4 kg Pankreasdiabetes. Hypophysektomie 40 Tage nach Pankreasentfernung. Nahrung 400 g Fleisch täglich. (Das Tier stirbt 6 Monate nach Pankreasexstirpation.)

Versuchsperioden	Urinmenge ccm	Urinzucker g	Blutzucker mg%	Gewichtsverlust g
Vor Entfernung der Hypophyse	Tägliche Mittelwerte			
8 Tage mit Insulin . . . . .	677	0	98	0
5 Tage ohne Insulin . . . . .	1000	38	422	220
Nach Entfernung der Hypophyse				
30 Tage ohne Insulin . . . . .	1064	17	212—280	46

Mit dem leichteren Verlauf des experimentellen Diabetes hängt es offenbar zusammen, daß solche hypophysenlosen Hunde, obgleich sie kein Insulin bekommen, viel weniger zu Infektionen neigen. Besonders auffallend ist die z. T. sehr große Lebensdauer. Während (wie S. 309 ausgeführt wurde) pankreasdiabetische Hunde auch bei sorgfältigster Pflege ohne Insulinzufuhr kaum länger als 4 Wochen am Leben bleiben, haben HOUSSAY und BIASOTTI Tiere ohne Pankreas und Hypophyse nach Absetzen der Insulinzufuhr oder ohne Insulinbehandlung 2 bis 5 Monate am Leben erhalten können.

Der Gaswechsel dieser Hunde ist z. T. etwas erniedrigt, z. T. etwas erhöht gefunden worden. Zugeführter Zucker wird nicht quantitativ in den Harn ausgeschieden: Z. B. konnten bei Zulage von 100 g Rohrzucker bei 3 Hunden nur je 35, 43 bzw. 70 g im Urin als Extrazucker wiedergefunden werden. Der RQ stieg nach Zuckergaben nur bei einem Teil der untersuchten Tiere an. Der Quotient Dextrose: Stickstoff im Urin liegt niedriger als bei reinem Pankreasdiabetes. Bei 5 Hunden fanden HOUSSAY und BIASOTTI Werte, welche zwischen 0,7 und 1,85 schwankten. Im Gegensatz zum pankreaslosen Hund vermindert der Hunger bei solchen Tieren ohne Pankreas und ohne Hypophyse häufig — aber nicht regelmäßig — Glykämie und Glykosurie. Während einer Hungerperiode konnten z. B. Werte von 96—155 mg% innerhalb von 1—3 Tagen erreicht werden. Gelegentlich wurden sogar bei solchen Tieren starke hypoglykämische Erscheinungen beobachtet, die

<sup>1</sup> HOUSSAY u. BIASOTTI. — RIETTI, C. T.: J. of Physiol. 77, 92 (1932).

durch Zuckerzufuhr beseitigt werden konnten<sup>1</sup>. Entsprechend dem Absinken der Blutzuckerwerte nahm die Glykosurie ab oder verschwand. Die Stickstoffausscheidung wurde geringer<sup>2</sup>. Der Quotient D/N nahm stark ab.

Auch beim Hunde ohne Pankreas und ohne Hypophyse ist es gelungen, die Folgen des Hypophysenausfalles auf den Pankreasdiabetes wieder rückgängig zu machen durch Zufuhr von Extrakten des Hypophysenvorderlappens. Nachdem frühere Versuche fehlgeschlagen waren, konnten HOUSSAY und Mitarb.<sup>3</sup> mit dem von EVANS und SIMPSON<sup>4</sup> angegebenen, wachstumsfördernden alkalischen Extrakt aus dem Vorderlappen der Hypophyse des Rindes diesen Erfolg erzielen.

Dieser Extrakt erzeugt beim normalen Hund und bei der normalen Ratte Hyperglykämie, Glykosurie und Ketonurie<sup>5</sup>. Um eine Wirkung zu erhalten, müssen jedoch große Dosen mehrere Tage lang zugeführt werden. Bei täglicher intraperitonealer Injektion von 7 bis 10 ccm des Vorderlappenextraktes, entsprechend 1,5—2,0 g frischem Vorderlappen, pro kg trat z. B. nach 3—4 Tagen bei 5 von 7 Hunden eine Glykosurie auf. Es wurde bis 1,0—1,7 g Zucker pro kg und Tag ausgeschieden. Der Blutzucker stieg auf 170—280 mg% an. Nach Absetzen der Injektionen hielt die Glykosurie noch 2—3 Tage an.

Die Teilresektion des Pankreas begünstigt diese diabeteserzeugende Wirkung des Vorderlappenextraktes. Ein bestehender leichter Diabetes, wie er nach subtotaler Pankreasexstirpation auftritt, wird durch die Extraktbehandlung verschlimmert und bessert sich wieder nach Absetzen der Behandlung. Ebenso wird der abgeschwächte Diabetes des pankreaslosen und hypophysenlosen Hundes unter dem Einfluß solcher großer Mengen des Extraktes wieder akut.

Über die Natur der Wirkung des Extraktes am Warmblüter ist noch nichts Näheres bekannt. Sicher ist nur, daß die Wirkung nicht — oder am normalen Tier zum mindesten nicht allein — durch einen Einfluß auf die Inselzellen zustandekommen kann.

Mit Hilfe der diabeteserzeugenden Wirkung an der pankreaslosen und hypophysenlosen Kröte haben HOUSSAY und Mitarb.<sup>6</sup> das Vorkommen, die Verteilung und die chemische Natur der wirksamen Stoffe aufzuklären begonnen.

<sup>1</sup> HOUSSAY, B. A.: *Klin. Wschr.* **1932**, 1529. — BRAIER, B.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **107**, 1195 (1931).

<sup>2</sup> HOUSSAY u. BIASOTTI. — HOUSSAY. — BRAIER.

<sup>3</sup> HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 479 (1932); **112**, 494 (1933).

<sup>4</sup> EVANS, H. M., u. M. A. SIMPSON: *Amer. J. Physiol.* **98**, 511 (1931).

<sup>5</sup> EVANS nach HOUSSAY u. Mitarb.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 479 (1932). — Dieselben: *Ebenda* **112**, 494 (1933). — Hierzu s. auch LUCKE, H., u. Mitarb.: *Z. exper. Med.* **88**, 65 (1933).

<sup>6</sup> HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: *C. r. Soc. Biol. Paris* **107**, 733 (1931). — Derselbe: *Klin. Wschr.* **1933**, 773.

Wirksame Extrakte lassen sich aus der Hypophyse der Amphibien, Reptilien, Fische, Vögel und Säugetiere durch Maceration mit physiologischer Kochsalzlösung gewinnen. Auch das Acetonrockenpulver der Hypophyse, das gut haltbar ist, liefert wirksame Extrakte. Die stärkste Wirkung ist zu erzielen mit dem Drüsenlappen der Kröte und mit dem diesem entsprechenden Vorderlappen der höheren Wirbeltiere. Weniger stark, jedoch (bei der Kröte) noch gut wirksam sind die Extrakte aus Pars neuralis-intermedia bzw. aus Hinterlappen. Von den Auszügen anderer Organe zeigten nur solche aus Schilddrüse und Ovar des Rindes eine ganz geringe, und solche aus menschlicher Placenta eine inkonstante und geringe Wirkung. Aus dem Urin des Menschen, besonders von Menschen, welche an Pankreasdiabetes litten, konnten gelegentlich Extrakte mit stärkerer Wirksamkeit hergestellt werden<sup>1</sup>.

Beim normalen Hunde wirkten außer den alkalischen Vorderlappenextrakten in vereinzelt Fällen auch Extrakte aus Muskel und Rinderschilddrüse, welche in gleicher Weise nach der Methode von EVANS und SIMPSON zubereitet worden waren, blutzuckersteigernd. Nierenextrakte sollen dagegen ebenso unwirksam sein wie saure Hinterlappenextrakte<sup>2</sup>.

Die Stoffe, an welche die Wirksamkeit gebunden ist, sind kaum löslich in reinen organischen Lösungsmitteln (Aceton, Äther, Methyl-Äthylalkohol, Chloroform, Benzin). Sie lösen sich dagegen in 60—70% Alkohol. Sie werden durch Kochen rasch zerstört, sind wenig beständig gegen Alkali, etwas besser gegen Säuren; sie lassen sich nicht ultrafiltrieren und dialysieren und sind leicht an Kohle und Kaolin adsorbierbar.

Da die Implantation des Drüsenlappens der Kröte neben der Verstärkung des Diabetes Ovulation und Eiausstoß hervorrufft, Implantation der Säugetierhypophyse dagegen nur diabeteserzeugende Wirkung hat, dürfte diese Wirkung nicht an die Sexualhormone des Vorderlappens gebunden sein<sup>3</sup>.

Nach einmaligen oder wiederholten Insulingaben sollen im Vorderlappen der Hypophyse degenerative Veränderungen auftreten<sup>4</sup>. MUTHMANN<sup>5</sup> konnte jedoch bei jungen Kaninchen nach wiederholten Insulininjektionen keine histologischen Veränderungen finden. COLLIN und Mitarb.<sup>6</sup> deuten die von ihnen bei Meerschweinchen gefundenen anatomischen Veränderungen (besonders des Kolloidgehaltes) als Zeichen vermehrter inkretorischer Tätigkeit.

Wie nach der Totalexstirpation der Hypophyse (S. 441) so ist auch nach der Entfernung des Drüsenlappens<sup>7</sup> die Insulinempfindlichkeit der Kröte erhöht. Zerstörung der Regio infundibulo-tuberalis ist dagegen ohne

<sup>1</sup> HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris 113, 469 (1933).

<sup>2</sup> HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris 111, 479 (1932).

<sup>3</sup> HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris 107, 733 (1931).

<sup>4</sup> Bd. I, S. 179, Note 5. — WATRIN, J., u. P. FLORENTIN: C. r. Soc. Biol. Paris 100, 111 (1929).

<sup>5</sup> MUTHMANN, W.: Z. exper. Med. 81, 13 (1932).

<sup>6</sup> COLLIN, R., u. Mitarb.: Bull. Acad. Méd. Paris 106, 229 (1931). — C. r. Soc. Biol. Paris 108, 61 (1931). — Rev. franc. Endocrin. 10, 271 (1932).

<sup>7</sup> HOUSSAY, B. A., u. D. POTICK: C. r. Soc. Biol. Paris 101, 940 (1929). — HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: Ebenda 104, 407 (1930).

Einfluß. Die wiederholte Implantation des Drüsenlappens erhöht bei hypophysenlosen Kröten die Insulinresistenz, während die Einpflanzung des Intermedia-neuralis-Teiles nur eine ganz geringe Wirkung haben soll. Die Erhöhung der Resistenz hängt wahrscheinlich damit zusammen<sup>1</sup>, daß die Drüsenlappenzufuhr oder die Injektion von Extrakten aus Vorderlappen des Rindes die Blutzuckerabnahme nach der Hypophysenentfernung bei der Kröte z. T. wieder ausgleicht und zu einer Zunahme des Muskel- und Leberglykogens führt.

Auch die nach der Hypophysektomie oder der isolierten Ausschaltung des Vorderlappens beim Hunde<sup>2</sup> herabgesetzte Resistenz gegen Insulin wird durch die Behandlung mit Vorderlappenextrakt beseitigt. Eine sichere Erhöhung der Resistenz war aber nur dann zu erzielen, wenn 5—6 Tage lang große Dosen des EVANSSchen Extraktes gegeben wurden. Eine einmalige intraperitoneale Injektion entsprechend 1,5 g frischer Drüse pro kg war nicht sicher wirksam, selbst wenn sie 24 Stunden vor dem Insulinversuch vorgenommen worden war.

Nach BÖHM<sup>3</sup> gelingt es durch die intravenöse Injektion großer Dosen Vorderlappensexualhormon beim Kaninchen Hyperglykämie zu erzeugen und die Insulinblutzuckersenkung abzuschwächen. Bei der pankreaslosen und hypophysenlosen Kröte war das Prolan ohne Einfluß auf den Blutzucker<sup>4</sup>.

Vorderlappenextrakte, welche die Schilddrüsentätigkeit anregen (S. 201), sollen die Umwandlung der LAGUESSESchen Vorstufen in die LANGERHANSchen Inseln im Pankreas von Meerschweinchenfeten beschleunigen, wenn sie in die Feten in utero injiziert werden<sup>5</sup>. Bei Ratten soll die Injektion solcher Extrakte zu einer Vergrößerung und Vermehrung der Inseln führen<sup>6</sup>.

Bei der Akromegalie des Menschen, die nicht selten mit Diabetes verbunden ist, sind Schädigungen der Inselzellen beobachtet worden<sup>7</sup>; aber es ist noch nicht zu entscheiden, ob die Hemmung der Insulinsekretion beim Diabetes der Akromegalie eine Rolle spielt. Auch die Ursache des manchmal beobachteten gemeinsamen Auftretens von Diabetes mellitus und Diabetes insipidus ist noch nicht bekannt<sup>8</sup>.

**2. Hypophysenhinterlappen.** Die Insulinhypoglykämie kann, wie

<sup>1</sup> HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 465 (1933).

<sup>2</sup> DI BENEDETTO, E.: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 499 (1933). — LÜCKE, H., u. Mitarb.: Z. exper. Med. **87**, 103 (1933); **88**, 65 (1933).

<sup>3</sup> BÖHM, F.: Z. exper. Med. **84**, 689 (1932).

<sup>4</sup> HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 469 (1933).

<sup>5</sup> ARON, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 1071 (1933).

<sup>6</sup> ANSELMINO, K. J., u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1933**, 1245.

<sup>7</sup> KRAUS, E. J., u. A. WEICHSELBAUM: Handb. spez. path. Anat. Hist. **5**, II, 705 (1929). — HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: Endocrinology **15**, 511 (1931) Lit. — HOUSSAY, B. A.: Klin. Wschr. **1932**, 1529. — LÜCKE, H.: Z. klin. Med. **122**, 23 (1932). — KRAUS, E. J.: Med. Klin. **1933**, 449 (Lit.).

<sup>8</sup> ALLAN, F. N., u. L. G. ROWNTREE: Endocrinology **15**, 97 (1931) Lit. — GELLERSTEDT, N., u. C. GRILL: Acta med. scand. (Stockh.) **75**, 586 (1931) u. a.

früher berichtet wurde<sup>1</sup>, durch die parenterale Einverleibung von Hinterlappenauszug häufig beseitigt werden. Doch ist die dabei zu beobachtende Blutzuckererhöhung von individuell sehr verschiedener Stärke. Es scheint sich um eine Wirkung auf das Leberglykogen zu handeln, das unter dem Einfluß des Hinterlappenauszuges in Zucker übergeführt wird<sup>2</sup>. Diese Glykogenolyse scheint nicht die Folge einer durch den Hinterlappenauszug bewirkten Adrenalinausschüttung zu sein, denn die Blutzucker Vermehrung fehlt nicht bei insulinvergifteten nebennierenlosen Kaninchen<sup>3</sup>, sofern die Leber nicht sehr arm an Glykogen ist.

Die auf den Uterus wirksame Fraktion der Hinterlappenauszüge, das Oxytocin, wirkt stärker insulinantagonistisch als die auf den Blutdruck wirksame Fraktion, das Vasopressin<sup>4</sup>.

Ein echter Antagonist des Insulins, der alle Insulinstoffwechsellwirkungen ausschalten könnte, ist die wirksame Substanz des Hinterlappens nicht<sup>5</sup>. Denn es gelingt nicht durch länger anhaltende Zufuhr selbst sehr großer Mengen von Hinterlappenauszug eine dauernde Hyperglykämie, einen Diabetes zu erzeugen. Vielmehr pflegt nach anfänglicher Blutzucker Vermehrung dieser meist wieder abzusinken, und zwar unter den Normalwert<sup>6</sup>.

Auch bei der Untersuchung am Blutdruck oder an ausgeschnittenen Organen<sup>7</sup> kann Insulin die Hinterlappenwirkungen, z. B. an der Gebärmutter, nicht aufheben.

Die Entfernung der Hypophyse macht Kalt- und Warmblüter insulinempfindlicher<sup>8</sup>. Das Wesen dieser Empfindlichkeitssteigerung ist

<sup>1</sup> Bd. I, S. 170 u. 171, Note 1. — S. auch GEILING, E. M. K., u. Mitarb.: *J. of Pharmacol.* **36**, 235 (1929). — LAMBIE, C. G., u. F. A. REDHEAD: *Biochemic. J.* **23**, 608 (1929). — BISCHOFF, F., u. Mitarb.: *Amer. J. Physiol.* **99**, 253 (1932).

<sup>2</sup> Bd. I, S. 171, Note 1. — IMRIE, C. G.: *J. of Physiol.* **67**, 264 (1929). — BENETATO, G.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 502 (1931). — BISCHOFF u. Mitarb. — S. auch LAMBIE, C. G.: *J. of Physiol.* **60**, XXIII (1925).

<sup>3</sup> GEILING u. Mitarb. — BISCHOFF, F., u. M. L. LONG: *Amer. J. Physiol.* **97**, 215 (1931); **99**, 253 (1932).

<sup>4</sup> HOUSSAY, B. A., u. M. A. MAGENTA: *Rev. Soc. argent. Biol.* **5**, 99 (1929). — *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 428, 429 (1929).

<sup>5</sup> Hierzu s. auch HOUSSAY, B. A., u. D. POTICK: *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 940 (1929).

<sup>6</sup> VELHAGEN, K. jun.: *Arch. f. exper. Path.* **142**, 127 (1929). — HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: *Endocrinology* **15**, 511 (1931). — *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 479 (1932).

<sup>7</sup> Bd. I, S. 179, Note 1. — VELHAGEN.

<sup>8</sup> Bd. I, S. 178, Note 4 u. 5. — HOUSSAY u. POTICK. — HOUSSAY, B. A., u. M. A. MAGENTA: *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 429 (1929). — *Rev. Soc. argent. Biol.* **5**, 99 (1929). — HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: *Endocrinol.* **15**, 511 (1931). — S. auch FUJIMOTO, Y.: *Fol. jap. pharmacol.* **15**, 10 (1932). — KOBAYASHI nach DI BENEDETTO, E.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 499 (1933).

noch unbekannt; vermutlich ist bei der Kröte<sup>1</sup> die niedrigere Lage des Blutzuckers und die Verarmung der Leber und der Muskeln an Glykogen mit verantwortlich zu machen.

Der Einfluß der Hypophysenentfernung auf die Struktur der Inselzellen ist anscheinend noch nicht untersucht worden<sup>2</sup>.

Wahrscheinlich löst die Hinterlappenzufuhr eine Insulinmehrsekretion aus; denn der oben erwähnten Hyperglykämie folgt oft eine ausgesprochene Hypoglykämie, die bei pankreaslosen Tieren vermißt wird<sup>3</sup>. Das eine halbe Stunde nach der Hinterlappentfernung entnommene Blut soll, bei einem normalen Tiere intravenös infundiert, eine Blutzuckersenkung verursachen<sup>4</sup>. LA BARRE hat die Insulinabmehrgabe nach Injektion von Hinterlappenauszug mit der Methode der Transfusion des Pankreasvenenblutes nachgewiesen<sup>5</sup>.

Beim *menschlichen Diabetes* treten keine typischen Hypophysenveränderungen auf<sup>6</sup>; gleiches gilt für den Pankreasdiabetes des Hundes<sup>7</sup>.

#### d) Keimdrüsen.

Die Insulinzufuhr hemmt nach den Angaben verschiedener Untersucher<sup>8</sup> bei Nagetieren den Brunstcyclus, so daß auch die für die Brunst typischen Veränderungen am Epithel der Scheide ausbleiben. Es wird angenommen, daß diese Insulinwirkung auf einer Hemmung der Eireifung beruht. CASTILLO und Mitarb.<sup>9</sup> konnten dagegen bei der erwachsenen Ratte keine eindeutige Veränderung der Brunstcyclen erzielen. Bei jugendlichen Tieren erfolgte die Öffnung der Vagina und der Eintritt des Oestrus unter der Insulinbehandlung zum gleichen Zeitpunkte wie bei den unbehandelten Kontrolltieren. Auch die Entwicklung der Pubertas praecox, welche bei solchen Tieren durch Im-

<sup>1</sup> HOUSSAY, B. A., u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 465 (1933).

<sup>2</sup> KOSTER, S.: Pflügers Arch. **224**, 212 (1930).

<sup>3</sup> Bd. I, S. 170 u. 171, u. VELHAGEN.

<sup>4</sup> BLOTNER, H., u. R. FITZ: J. clin. Invest. **5**, 51 (1927).

<sup>5</sup> LA BARRE, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 113 (1930). — S. auch HOUSSAY, B. A.: Endokrinol. **5**, 103 (1929).

<sup>6</sup> HERXHEIMER, G.: Handb. inn. Sekr. **1**, 99 (1931). — Siehe dagegen KRAUS.

<sup>7</sup> LANGFELDT, E.: Acta med. scand. (Stockh.) **53**, 1 (1920). — S. auch KRAUS, E. J.: Beitr. path. Anat. **68**, 258 (1921).

<sup>8</sup> Bd. I, S. 55. — VOGT, E.: Med. Klin. **1927**, 557. — COTTE, G., u. P. PALLOT: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 74 (1928). — COURRIER, R.: Ebenda **99**, 1630 (1928). — LAFFONT, A., u. L. SCHEBAT: Ebenda **102**, 285 (1929). — MIGLIAVACCA, A.: Ebenda **104**, 1266 (1930). — Z. Zellforsch. **14**, 279 (1931).

<sup>9</sup> DEL CASTILLO, E. B., u. C. CALATRONI: C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 454, 455 (1929). — Derselbe u. C. CARDINI: Rev. Soc. argent. Biol. **6**, 225 (1930). — C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 117 (1930).



plantation von Hypophysenvorderlappen in Gang gesetzt wurde, konnte nicht beeinflußt werden.

Langdauernde Insulinbehandlung mit subletalen Dosen führte bei männlichen Meerschweinchen nicht zu einer anatomischen Veränderung der Geschlechtsdrüsen<sup>1</sup>.

Bei Tauben wird durch oft wiederholte Insulinzufuhr eine dauernde Ovulationshemmung erreicht<sup>2</sup>. Bei Hähnen kommt es zu einer starken Atrophie der Hoden mit degenerativen Veränderungen an den Samenkanälchen<sup>3</sup>.

Die Ovariantfernung soll Katzen und erwachsene Kaninchen empfindlicher machen gegen Insulin<sup>4</sup>.

Bei pankreasdiabetischen Hunden und Katzen fehlen eindeutige Veränderungen an den Geschlechtsdrüsen<sup>5</sup>.

Bei Hähnen scheint die Exstirpation des Pankreas zu einer starken Hodenatrophie zu führen<sup>6</sup>. Die Ovariantfernung oder die Hodenentfernung ist bei pankreasdiabetischen Hunden ohne Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung<sup>7</sup>.

Während der Schwangerschaft soll beim Kaninchen die Resistenz gegen Insulin erhöht sein<sup>8</sup>. Über den Einfluß der Gravidität auf den experimentellen Diabetes des Hundes wurde S. 311 berichtet. Während der Schwangerschaft oder Lactation finden sich keine histologischen Veränderungen an den Inselzellen des Hundes<sup>9</sup>; bei Mäusen, Ratten und Kaninchen<sup>10</sup> sollen die Inseln vermehrt und vergrößert sein.

#### e) Nebenschilddrüsen.

Die Entfernung der Nebenschilddrüsen hat bei Ratten keinen Einfluß auf die histologische Beschaffenheit der Inseln der Bauchspeicheldrüse<sup>11</sup>. Bei Hunden wurde nach gleichzeitiger Exstirpation von Schilddrüse und Epithelkörperchen eine Hypertrophie der Inseln gefunden<sup>12</sup>.

<sup>1</sup> BELKIN, R., u. Mitarb.: *Virchows Arch.* **280**, 414 (1931).

<sup>2</sup> Bd. I, S. 55, Note 4. <sup>3</sup> BELKIN u. Mitarb.

<sup>4</sup> MYERS, W. K.: *Amer. J. Physiol.* **89**, 610 (1929). — CONTARDO, G. B.: *Boll. Soc. Biol. sper.* **7**, 98 (1932).

<sup>5</sup> LANGFELDT, E.: *Acta med. scand.* (Stockh.) **53**, 1 (1920). — KRAUS, E. J.: *Beitr. path. Anat.* **68**, 258 (1921).

<sup>6</sup> BELKIN u. Mitarb.

<sup>7</sup> ALLEN, FR. M.: *Amer. J. Physiol.* **54**, 451 (1920). — *J. metabol. Res.* **2**, 219 (1922).

<sup>8</sup> SAPEGNO, E.: *Boll. Soc. Biol. sper.* **7**, 690 (1932).

<sup>9</sup> ALLEN.

<sup>10</sup> AKEHI, T.: *Nach Ber. Physiol.* **59**, 804 (1931). — SCARPITTI, C.: *Ann. Ostetr.* **54**, 1895 (1932). — ROSENLOECHER, K.: *Arch. Gynäk.* **151**, 567 (1932).

<sup>11</sup> KOJIMA, M.: *Quart. J. exper. Physiol.* **11**, 256 (1917).

<sup>12</sup> FALTA u. BERTELLI: *Nach FALTA, W.: Wien. klin. Wschr.* **12**, 1059 (1909).

Die Erhöhung der Blutcalciumwerte und die Senkung des Phosphatgehaltes durch Insulin werden durch die Parathyreoidektomie nicht verhindert; die tetanischen Erscheinungen können verschwinden<sup>1</sup>. Die Wirkung des Insulins auf den Blutzucker ist bei parathyreopriven Tieren erhalten. Die hypoglykämischen Krämpfe nach Insulin sollen bei solchen Tieren stärker sein als bei normalen Kontrolltieren<sup>2</sup>.

Nach intramuskulärer Injektion von 20 und 50 Einheiten COLLIP-Hormon beim Hunde wurde eine Senkung des Blutzuckergehaltes beobachtet. Sie trat beim pankreasdiabetischen Tiere nicht auf<sup>3</sup>. ZUNZ und LA BARRE<sup>4</sup> nehmen an, daß das Hormon der Nebenschilddrüsen durch unmittelbare Wirkung auf die Inselzellen zu einer Mehrabgabe von Insulin führt.

Die Wirkung des Insulins auf den Blutzucker war bei Kaninchen unverändert, wenn 10—40 Einheiten COLLIP-Hormon injiziert wurden<sup>5</sup>.

Bei Hunden ohne Pankreas und ohne Hypophyse wurden degenerative Veränderungen an den Nebenschilddrüsen gefunden; bei hypophysenlosen Hunden konnten ähnliche Erscheinungen nie festgestellt werden<sup>6</sup>.

Der histologische Aufbau der Epithelkörperchen wird durch Insulinbehandlung nicht verändert<sup>7</sup>.

f) Epiphyse siehe S. 478.

<sup>1</sup> REED, C. J.: Amer. J. Physiol. **85**, 402 (1928); **89**, 239 (1929).

<sup>2</sup> WINTER, L. B., u. W. SMITH: J. of Physiol. **58**, 108 (1924).

<sup>3</sup> SEELIG, S.: Z. exper. Med. **78**, 796 (1931). — Siehe dagegen HÖGLER, F., u. F. ZELL: Ebenda **86**, 144 (1933).

<sup>4</sup> ZUNZ, E., u. J. LA BARRE: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1544 (1933).

<sup>5</sup> HÖGLER u. ZELL.

<sup>6</sup> HOUSSAY, B. A., u. A. BIASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 121 (1930). — Pflügers Arch. **227**, 664 (1931).

<sup>7</sup> COLLIN, R., u. Mitarb.: Rev. franç. Endocrin. **10**, 271 (1932).

## Viertes Kapitel.

### Thymus.

#### I. Geschichte der Erforschung der Thymusfunktion<sup>1</sup>.

Unter allen Organen mit erwiesener oder vermuteter innersekretorischer Bedeutung ist das Mißverhältnis zwischen der Zahl der Versuche, die die Funktion aufklären sollten, und der Bereicherung an wirklichem Wissen am größten beim Thymus. Nicht viel glücklicher als Klinik und Pathologie, die sich auch heute noch nicht einig sind, ob dem Organ eine physiologische oder pathologisch-physiologische Bedeutung zukommt, war das physiologische Experiment. Die Thymusentfernung führte als erster RESTELLI 1845 aus, zu einer Zeit, in der viele Forscher annahmen, daß der Thymus einen „besonderen Saft“ in das Blut abgebe. RESTELLIS Versuche brachten keine klaren Ergebnisse, fast alle seine Versuchstiere starben bald nach dem Eingriff. FRIEDLEBEN<sup>2</sup> nahm die Exstirpationsversuche wieder auf. 1858 berichtete er über sie und folgte aus den Versuchen: „Das Wachstum der Knochen und deren chemische Konstitution ist beeinflusst von der Exstirpation der Thymus“. Lange ruhte dann die Arbeit. Erst in den neunziger Jahren wurden neue Berichte über Thymusexstirpationen veröffentlicht, so von LANGERHANS und SAVELIEW<sup>3</sup> und von TARULLI und LO MONACO. Erstere erhielten keine Ergebnisse, die den Schlußfolgerungen der FRIEDLEBENSchen Arbeit, die ihnen übrigens nicht bekannt war, entsprachen, aber letztere beobachteten in mehreren Fällen vorübergehende Störungen des Knochenwachstums. Außer einigen weiteren italienischen Forschern waren es besonders BASCH, KLOSE und VOGT und MATTI, die vom Jahre 1902 ab die Theorie des Einflusses der Thymusdrüse auf das Skeletwachstum experimentell stützten und über ihre positiven Befunde von Skeletwachstumshemmung, von Knochenosteoporose, besonders von Rachitis, wurden die ganz negativen Ergebnisse anderer Untersucher so übersehen, daß man vor etwa 20 Jahren die Lebenswichtigkeit der Thymusfunktion ziemlich allgemein für erwiesen hielt. Aber inzwischen sind einige sehr sorgfältige Arbeiten, unter denen die der Amerikaner PARK und Mc CLURE<sup>1</sup> besonders hervorgehoben werden muß, erschienen, die die Lehre

<sup>1</sup> Siehe bei BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl. 1, 325 (1916). — PARK, E. A., u. R. D. Mc CLURE: Amer. J. Dis. Childr. 18, 317 (1919).

<sup>2</sup> FRIEDLEBEN, A.: Die Physiologie der Thymusdrüse usw. Frankfurt a. M. 1858.

<sup>3</sup> LANGERHANS, R., u. N. SAVELIEW: Virchows Arch. 134, 344 (1893).

von BASCH, KLOSE und VOGT und MATTI vollkommen erschüttert haben: es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die Thymektomie nicht regelmäßig zu irgendwelchen Störungen des Skeletwachstums führt. Aber es bleibt noch offen, ob die thymektomierten Tiere nicht eine vermehrte Empfindlichkeit für die zu Störungen der Skeletausbildung führenden exogenen Schädigungen (insuffiziente Nahrung) aufweisen.

Auch das Beschreiten des zweiten Weges, der in der Physiologie zu neuen Erkenntnissen über hormonale Leistungen der Organe führen kann, war wenig erfolgreich. Verfütterungen von Thymusgewebe, Implantation des Organes, parenterale Einverleibungen von Auszügen brachten noch keinen Beweis, daß der Thymus einen spezifischen Stoff enthält, der anderen Organen fehlt. Immerhin wurden bei neueren Experimenten mit Einspritzungen von Thymusextrakten gewisse Störungen des Kalkstoffwechsels beobachtet, die eine besondere Empfindlichkeit der thymektomierten Tiere gegenüber dem Mangel an jenen Vitaminen, die für den Knochenaufbau wichtig sind, verständlich erscheinen lassen. Dagegen haben ältere Versuche über den Einfluß der Thymektomie und nachheriger Darreichung von Thymussubstanz bei Vögeln, welche für eigenartige Beziehungen des Organes zum Kalkstoffwechsel sprachen, keine Bestätigung erfahren.

Eines hat sich aus den bisherigen Versuchen klar ergeben: Wenn der Einfluß irgendeines Eingriffes auf die Skeletausbildung untersucht werden soll, müssen die Versuche unter genau bekannten Bedingungen der Ernährung durchgeführt werden und dem Kontrollversuch am normalen Tier kommt bei derartigen Versuchen eine ausschlaggebende Bedeutung zu. Es ist zu hoffen, daß künftige Experimentatoren über die Thymuswirkungen diese Tatsache besser beachten, als manche ihrer Vorgänger es getan haben.

## II. Entwicklungsgeschichte, vergleichende Anatomie und Histologie des Thymus<sup>1</sup>.

Das Thymusgewebe fehlt bei Amphioxus; es tritt zuerst bei Fischen auf. Bei diesen sind alle Kiemenspalten an der Ausbildung des Thymusgewebes beteiligt. Bei ihnen und bei den Urodelen behält es eine segmentale Anordnung bei. Bei den höheren Wirbeltieren nimmt die Zahl der Anlagen ab.

Bei den Säugetieren entsteht der Thymus am ventralen Teil vorwiegend der dritten entodermalen Kiementasche als paariges epitheliales Organ. Unbedeutende Anlagen finden sich auch in den 4. und 5. Kiementaschen. Das Gewebe bildet zuerst einen Schlauch, der sich in einen

<sup>1</sup> Siehe BIEDL, A.: *Inn. Sekr.*, 3. Aufl. 1, 325 (1916). — SCHMINCKE, A.: *Handb. spez. path. Anat. Hist.* 8, 760 (1926). — POPOFF, M.: *Biol. Zbl.* 47, 55 (1927). — DE WINIWARDER, H.: *C. r. Soc. Biol. Paris* 113, 414 (1933).

soliden Strang umbildet. Bei der Wanderung in die Brusthöhle kann accessorisches Thymusgewebe liegen bleiben. Oft wird bei der Wanderung Parathyreoidgewebe mitgenommen. Das ursprünglich rein epitheliale Gewebe macht später weitgehende Umwandlungen durch. Lymphadenoides Bindegewebe dringt vom umgebenden Mesenchym aus ein und schiebt dabei das Epithel zu einem Reticulum auseinander. In den Außenteilen (Rinde) lagern sich weit mehr Lymphocyten ein, die den Blutlymphocyten morphologisch sehr nahe stehen, als in die zentralen Teile (= Mark). Die für das Mark charakteristischen Elemente sind die HASSALSchen Körperchen. Sie entstehen durch konzentrische Zusammenlagerung von hypertrophischen Epithelzellen. Im Innern der HASSALSchen Körperchen treten hyaline degenerative Veränderungen auf, die inneren Zellen sterben ab, während die äußeren erhalten bleiben. Ein histologischer Hinweis auf eine sekretorische Funktion der Zellen des Thymus ist nicht vorhanden.

Sympathische Fasern und Vagusfasern enden im Thymus<sup>1</sup>.

Beim Menschen und bei den Säugetieren erreicht das Thymusparenchym das Maximum seiner Ausbildung etwa zur Zeit der Geschlechtsreife. Dann setzt die *Altersinvolution* ein<sup>2</sup>, die besonders das Rindengewebe betrifft, während das Mark mit den HASSALSchen Körperchen z. T. auch noch im Alter erhalten ist.

Das Thymusgewebe reagiert auf zahlreiche Schädigungen mit teilweiser Involution. Nach Nahrungsmangel, Infektionskrankheiten, Röntgenbestrahlungen usw. nimmt die Zahl der Rindenlymphocyten sehr stark ab. Auch die Masse des Marks wird kleiner. Besonders ausgesprochen ist diese Rückbildung bei experimentellen Avitaminosen<sup>3</sup>.

Auch bei Benzolvergiftung<sup>4</sup> sind starke Involutionerscheinungen festgestellt worden. Nach dem Aussetzen der Schädigung macht sich meist ein starkes Regenerationsvermögen bemerkbar.

In erfolgreichen Autotransplantationen bei Hunden, Kaninchen<sup>5</sup>, Ratten<sup>6</sup> und Meerschweinchen<sup>6</sup> zeigten die Transplantate nach mehreren Wochen wieder einen dem histologischen Bilde des gesunden Thymus entsprechenden Aufbau.

<sup>1</sup> Siehe hierzu PINES, L., u. R. MAJMAN: J. nerv. Dis. 69, 361 (1929). — MORO, E.

<sup>2</sup> BIEDL. — SCHMINCKE. — HAMMAR, J. A.: Klin. Wschr. 8, 2313 (1919). — Endocrinol. 11, 18 (1927). — HAMMETT, FR. S.: Die Physiologie der Thymus. Fortschr. naturw. Forsch. H. 4 (1928).

<sup>3</sup> Siehe bei GLANZMANN, E.: Jb. Kinderheilk. 101, 1 (1923). — THOMAS, E.: Handb. inn. Sekr. 2, 423 (1929). — SPENCE, A. W.: Brit. J. exper. Path. 13, 157 (1932).

<sup>4</sup> SCHILOWA, A.: Fol. haemat. (Lpz.) 42, 297 (1930). — BABES, A.: C. r. Soc. Biol. 103, 168 (1930).

<sup>5</sup> TONGU, Y.: Mitt. med. Fak. Tokyo 14, 259 (1915) Lit.

<sup>6</sup> LIEURE, C., u. O. BONCIU: C. r. Soc. Biol. Paris 106, 644 (1931). —

### III. Erkrankungen des Menschen mit histologischen Veränderungen des Thymus<sup>1</sup>.

Erkrankungen des Menschen, die mit Sicherheit oder auch nur mit Wahrscheinlichkeit in ursächliche Beziehung zu Thymusveränderungen zu bringen sind, gibt es nicht.

Von vielen Pathologen wurde angegeben, daß in Fällen unerklärten plötzlichen Todes eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes im Thymus vorgefunden wurde. Manche von ihnen nehmen an, daß dieser Status thymicolymphaticus, bei dem das Mark hyperplastisch ist, mit dem unerklärten Tod kausal zusammenhängt. Aber diese Ansicht ist nicht ohne Widerspruch geblieben<sup>2</sup>.

Über die Beziehungen der innersekretorischen Organe zur Morphologie des Thymus siehe S. 460.

### IV. Folgen der Thymusentfernung und Wirkung der Thymuszufuhr.

#### a) Thymuszufuhr bei Wirbellosen.

Die Verfütterung von Thymus bei Larven von *Cyclops viridis* und *serrulatus*<sup>3</sup> sowie bei Raupen<sup>4</sup> und die Einwirkung von fermentativ abgebautem Thymus auf Paramaecien<sup>5</sup> hat keine bemerkenswerten Ergebnisse gebracht.

#### b) Kaltblütige Wirbeltiere.

1. **Thymusentfernung.** Bei Kaulquappen (*Rana temporaria*) entfernte ADLER<sup>6</sup> die Thymusdrüse. Wachstum und Metamorphose verliefen danach normal. Bei Axolotln beobachtete HART<sup>7</sup> nach der in der Jugend vorgenommenen Thymektomie eine starke Verzögerung des Wachstums, die vielleicht mit degenerativen Veränderungen der Schilddrüse zusammenhängt. Bei Fröschen und Kröten ist die Thymusentfernung wiederholt ausgeführt worden. Die Angaben über die Folgen derselben gehen auseinander. Während nach ABELOUS und BILLARD<sup>8</sup>

---

JOLLY, J., u. C. LIEURE: Arch. d'Anat. micr. **28**, 159 (1932). — ROMIEN, M., u. A. MERLAND: C. r. Soc. Biol. (Paris) **112**, 1689 (1933).

<sup>1</sup> BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl. **1**, 393 (1916). — SCHMINCKE. — FALTA, W.: Handb. inn. Med. **4**, 1149 (1927).

<sup>2</sup> JAFFÉ, R., u. H. WIESBADER: Klin. Wschr. **1925**, 493. — HAMMAR, J. A.: Acta paediatr. (Stockh.) **11**, 241 (1930). — Siehe auch ders.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **25**, 97 (1931).

<sup>3</sup> VECCHI, A.: Arch. di Fisiol. **17**, 105 (1919).

<sup>4</sup> ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. **176**, 236 (1919).

<sup>5</sup> ABDERHALDEN, E., u. O. SCHIFFMANN: Pflügers Arch. **194**, 206 (1922).

<sup>6</sup> ADLER, L.: Arch. Entw.mechan. **40**, 1 (1914).

<sup>7</sup> HART, C.: Pflügers Arch. **196**, 129 (1922).

<sup>8</sup> ABELOUS, J. E., u. BILLARD: Arch. internat. Physiol. **8**, 898 (1896). — CAMIA nach BIEDL.

u. a. in wenigen Tagen der Tod eintritt, vermißten die meisten Nachuntersucher<sup>1</sup> schwere Krankheitserscheinungen.

Ein ganz klares Ergebnis haben also die Exstirpationsversuche nicht gebracht. Immerhin ergibt sich daraus, daß die Thymusentfernung bei den kaltblütigen Wirbeltieren keine nennenswerten Störungen hervorruft.

**2. Thymuszufuhr.** Die ersten Versuche an Kaulquappen<sup>2</sup> sprachen dafür, daß die Verfütterung von Thymusgewebe das Wachstum fördert und die Metamorphose hemmt, so daß Riesentiere entstehen. Demnach sollte die Thymuszufuhr umgekehrt wirken wie die Schilddrüsenzufuhr. Auch bei Salamandern wird der Eintritt der Metamorphose durch Thymusverfütterung oft verzögert<sup>3</sup>.

Aber nach neueren Untersuchungen scheint diese Wirkung nur bei *einseitiger* Ernährung mit Thymusgewebe aufzutreten; sie fehlt dagegen, wenn das Thymusgewebe neben einer für das Wachstum der Larven ausreichenden Nahrung dargereicht wird<sup>4</sup>.

Demnach konnten auch diese Versuche keine Anhaltspunkte zur Klärung der Frage beibringen, ob der Thymus ein für die Gestaltentwicklung wichtiges Hormon enthält.

UHLENHUTH<sup>5</sup> beobachtete bei Salamandern nach Thymusfütterung das Auftreten von tetanischen Krämpfen und Muskellähmung. Nach ROMEIS war die Verfütterung von Thymus bei Tritonen wirkungslos. Bei Fröschen und Kröten hatte sie keine Krampfwirkung zur Folge und verursachte auch keine Lähmungserscheinungen; da wohl die Anuren, nicht aber die Salamander Nebenschilddrüsengewebe besitzen,

<sup>1</sup> VINCENT, SW.: J. of Physiol. **30**, XVI (1904). — EECKE, A. VER: Ann. Soc. méd. Gand. **78**, 103 (1899) (nach HAMMAR). — PARI, G. A.: Nach HAMMAR. — HAMMAR, J. A.: Pflügers Arch. **110**, 337 (1905). — BASCH, K.: Jb. Kinderheilk. **64**, 285 (1906). — Siehe auch SALKIND, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **74**, 66 (1913). — AGAFONOW, F. D.: Pflügers Arch. **216**, 682 (1927).

<sup>2</sup> GUDERNATSCH, J. F.: Arch. Entw.mechan. **35**, 457 (1913). — Amer. J. Anat. **15**, 431 (1913—14). — ROMEIS, B.: Arch. Entw.mechan. **37**, 183 (1913); **41**, 57 (1915). — Siehe auch KAHN, R. H.: Pflügers Arch. **163**, 384 (1916). — GAYDA, T.: Arch. di Fisiol. **19**, 267 (1921). — GUDERNATSCH, J. F.: Hdb. inn. Sekr. **2**, II. 1493 (1933).

<sup>3</sup> UHLENHUTH, E.: Endocrinology **3**, 285 (1919). — J. gen. Physiol. **1**, 305, 473 (1919).

<sup>4</sup> UHLENHUTH a. a. O. — ROMEIS, B.: Z. exper. Med. **5**, 99 (1916). — Klin. Wschr. **5**, 975 (1926). — Arch. Entw.mechan. **104**, 273 (1925). — GOEBBELS, FR.: Z. Biol. **77**, 249 (1923). — Ders. u. E. KUHN: Ebenda **78**, I (1923). — ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. **162**, 99 (1915); **176**, 236 (1919); **211**, 324 (1926). — SWINGLE, W. W.: Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole **33**, 116 (1917). — Siehe auch WEGELIN, C., u. M. FISCHER: Endokrinol. **4**, 330 (1929). — KRÍŽENECKÝ, J., u. J. PODHRADSKÝ: Arch. Entw.mechan. **108**, 68 (1926).

<sup>5</sup> UHLENHUTH, E.: J. gen. Physiol. **1**, 23, 315 (1919).

stellte UHLENHUTH die Theorie auf, daß die Parathyreoideae ein tetanieerzeugendes Gift des Thymus entgiften können. Da Calciumsalze die tetanischen Krämpfe beseitigen, liegt aber die Annahme näher, daß die Thymusverfütterung zu Störungen des Calciumstoffwechsels der Tiere führte.

Nach ROMEIS<sup>1</sup> wirken Acetonextrakte aus Thymus hemmend auf das Wachstum der Kaulquappen.

c) Vögel<sup>2</sup>.

**1. Thymusentfernung.** Nach TARULLI und LO MONACO<sup>3</sup> tritt bei jungen Hühnern wenige Tage nach der Thymusentfernung der Tod ein. Aber andere Autoren<sup>4</sup> konnten diese Angabe nicht bestätigen: junge Hähne und junge Hühner überlebten den erwähnten Eingriff, ohne Störungen des Wachstums und der Entwicklung zu zeigen. COUTIÈRE<sup>5</sup> beobachtete sogar eine geringe Förderung des Wachstums. Ausgewachsene Hühner<sup>6</sup> überlebten die Thymusentfernung. In den Versuchen von SOLI stellten sich Störungen in der Eibildung ein<sup>7</sup>: Während der Dotter in normaler Menge gebildet wurde, war die Menge des Eiweiß vermindert und die Eischalen waren abnorm dünn. Offenbar störte also die Thymusentfernung die Funktion des Oviducts. FISCHL aber bringt keine Angaben über anormale Beschaffenheit der Eier, die von seinen thymektomierten Hühnern gelegt wurden; und andere Untersucher<sup>8</sup> konnten an thymektomierten Hühnern ebenfalls keine abnorme Beschaffenheit der Eier oder der Eischalen feststellen. RIDDLE und KŘÍŽENECKÝ, die bei Tauben 42 Tage nach dem Ausschlüpfen Thymus und Bursa Fabricii entfernten, fanden nach der Geschlechtsreife Eier mit normaler Schalenbildung. Auch ein Einfluß auf Körper- und Knochenwachstum war nicht nachweisbar. Der Grundumsatz wurde nicht beeinflusst.

Nach einigen Untersuchern<sup>9</sup> soll bei Vögeln die Bursa Fabricii funk-

<sup>1</sup> ROMEIS, B.: Z. exper. Med. **6**, 101 (1918).

<sup>2</sup> Hierzu siehe auch KŘÍŽENECKÝ, J.: Handb. der Ernähr. u. Stoffw. landw. Nutztiere IV, 614. Berlin 1932.

<sup>3</sup> TARULLI, L., u. D. LO MONACO: Boll. R. Accad. med. Roma **23**, 311 (1897).

<sup>4</sup> FISCHL, R.: Mschr. Kinderheilk. **5**, 329 (1907). — MORGAN, A. H., u. M. C. GRIERSON: Anat. Rec. **47**, 101 (1930).

<sup>5</sup> COUTIÈRE, M.: Bull. de l'Acad. Méd. Paris **70**, 321 (1913).

<sup>6</sup> TARULLI u. LO MONACO. — FISCHL. — SOLI, U.: Arch. ital. Biol. **47**, 115 (1907); **52**, 353 (1909). — KLOSE, H.: Zbl. Path. **25**, 1 (1914).

<sup>7</sup> SOLI, U.: Pathologica (Genova) **3**, 118 (1911). — RIDDLE, O.: Amer. J. Physiol. **68**, 557 (1924).

<sup>8</sup> MORGAN u. GRIERSON. — GREENWOOD, A. W., u. J. S. S. BLYTH: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 38 (1931).

<sup>9</sup> JOLLY, J.: Arch. mikrosk. Anat. **16**, 363 (1915). — RIDDLE, O., u. P. FREY: Amer. J. Physiol. **71**, 413 (1925). — RIDDLE, O.: Ebenda **86**,



tionell dem Thymus entsprechen. Da auch außerdem accessorisches Thymusgewebe bei dieser Tierart häufig ist<sup>1</sup>, scheint eine vollständige Exstirpation des Thymusgewebes bei Vögeln unmöglich zu sein<sup>2</sup>.

**2. Thymuszufuhr.** Die Verfütterung von Thymus bewirkte bei jungen Hühnern eine geringe Wachstumshemmung und eine ausgesprochene Verzögerung des Auftretens der Befiederung. Die Regeneration entfernter Federn älterer Vögel wurde nicht beeinflusst<sup>3</sup>.

Die oben erwähnte Störung der Eiausbildung blieb aus, wenn die thymektomierten Vögel — verwendet wurden Tauben — mit geringen Mengen (5—20 mg täglich) von getrocknetem Thymus gefüttert wurden<sup>4</sup>.

#### d) Säugetiere.

**1. Die Entfernung des Thymus** bei Säugetieren hat im Gegensatz zu den anderen Organen mit innersekretorischer Funktion bisher keine klaren Ergebnisse gebracht. Nach einigen Arbeiten schien es sicher, daß der wachsende Körper die Thymusdrüse nicht ohne schwere Schädigungen der Gesundheit entbehren kann, ja man schrieb dem Thymus eine für das Leben junger Tiere nicht zu entbehrende Funktion zu. Andere Untersucher kamen zu vollkommen negativen Ergebnissen.

Solange die Frage noch nicht endgültig entschieden ist, ob die Thymektomie bei Säugetieren überhaupt Störungen zur Folge hat, erübrigt es sich, auf alle Beobachtungen über angebliche Ausfallserscheinungen ausführlich einzugehen. Man findet eine ausführliche Beschreibung dieser Erscheinungen bei BIEDL<sup>5</sup>, MATTI<sup>6</sup>, KLOSE und VOGT<sup>7</sup> und in sehr kritischer Darstellung bei PARK und Mc CLURE<sup>8</sup>. Es sei besonders auf die letztgenannte Arbeit verwiesen. Hier sollen nur die wichtigeren Angaben aus den Arbeiten mit positiven Ergebnissen angeführt werden.

Da die Thymusdrüse bekanntlich in früher Jugend einen weit größeren Anteil an der Gesamtgewebsmasse des Körpers hat als im späteren Alter, hat man seit FRIEDLEBEN immer wieder die Exstirpation

248 (1928). — JOLLY, J., u. A. PÉZARD: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 379 (1928). — RIDDLE, O., u. J. KŘÍŽENECKÝ, Amer. J. Physiol. **97**, 343 (1931).

<sup>1</sup> Siehe z. B. TERNI, T.: Arch. ital. Anat. **24**, 407 (1927). — GREENWOOD nach RIDDLE u. KŘÍŽENECKÝ (Lit.).

<sup>2</sup> RIDDLE u. KŘÍŽENECKÝ.

<sup>3</sup> KŘÍŽENECKÝ, J., u. Mitarb.: Arch. Entw.mechan. **107**, 583 (1926). **112**, 577, 594, 640 (1929); **115**, 876 (1929). — Siehe auch PARHON, C. I., u. T. CAHANE: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 756 (1931).

<sup>4</sup> RIDDLE.

<sup>5</sup> BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl. 356 (1916).

<sup>6</sup> MATTI, H.: Erg. inn. Med. **10**, 1 (1913). — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **24**, 665 (1912).

<sup>7</sup> KLOSE, H., u. H. VOGT: Beitr. klin. Chir. **69**, 1 (1910).

<sup>8</sup> PARK, E. A., u. R. D. Mc CLURE: Amer. J. Dis. Childr. **18**, 317 (1919).

bei ganz jungen, nur wenige Tage oder Wochen alten Tieren ausgeführt. Auf derartige, in frühester Jugend thymektomierte Tiere beziehen sich die meisten Angaben über positive Ergebnisse.

FRIEDLEBEN<sup>1</sup> verwandte vorwiegend junge Hunde, die auch von späteren Untersuchern als geeignete Versuchstiere bezeichnet werden. Methodisch waren seine, noch in die vorantiseptische Zeit fallenden zahlreichen Experimente nicht einwandfrei. Er schloß aus ihnen, daß der Thymus zwar kein lebensnotwendiges Organ sei, daß er aber während des Wachstums der Ernährung und Blutbildung diene. Die Beschaffenheit der Knochen einiger Tiere — es wird von einem Fall von verminderter Festigkeit berichtet — und chemische Analysen des Salzgehaltes der Knochen sprachen dafür, daß auch der Knochenaufbau nach der Thymektomie verändert war.

Veränderungen am Knochenbau wurden dann auch in den späteren Untersuchungen als wichtigste Folge der Thymektomie beschrieben, so von TARULLI und LO MONACO<sup>2</sup> bei einigen in früher Jugend thymektomierten Hunden, von COZZOLINO<sup>3</sup> bei einigen in der Jugend thymektomierten Kaninchen, die rachitisartige Knochenveränderungen zeigten. BRACCI<sup>4</sup> untersuchte den Kalkstoffwechsel thymektomierter Kaninchen und fand eine Verminderung des Kalkgehaltes der Knochen.

Sehr sorgfältige und zahlreiche Untersuchungen führte BASCH<sup>5</sup>, angeregt durch FRIEDLEBENS Buch, von 1902 ab aus; vorwiegend verwandte er junge Hunde. Wenige Wochen nach der Thymektomie wurden die Knochen biegsamer, zerbrechlicher, die Röhrenknochen blieben kürzer, sie zeigten geringere Ossifikation und Veränderungen, die den rachitischen ähnelten, aber von BASCH nicht mit diesen identifiziert wurden. Auch der nach Knochenbrüchen sich bildende Callus war kalkarm. SOMMER und FLÖRCKEN<sup>6</sup> sowie RANZI und TANDLER<sup>7</sup> erhielten ähnliche Ergebnisse: die Knochen thymektomierter Tiere waren kürzer, dicker, kalkärmer und biegsam.

Die stärkste Stütze der Annahme, daß der Thymus im wachsenden Organismus des Säugetieres, zumal des Hundes, einen wichtigen Einfluß auf den Knochenbau ausübt, brachten die umfangreichen Ver-

<sup>1</sup> FRIEDLEBEN, A.: Die Physiologie der Thymusdrüse usw. Frankfurt a. M. 1858.

<sup>2</sup> TARULLI, L., u. D. LO MONACO: Boll. Accad. med. Roma **23**, 311 (1897).

<sup>3</sup> COZZOLINO, O.: *Pediatria* **1**, 144, 620 (1903) (nach PARK u. McCLURE.)

<sup>4</sup> BRACCI, C.: *Riv. Clin. pediatr.* **3**, 572 (1905) (nach PARK u. McCLURE.)

<sup>5</sup> BASCH, K.: *Jb. Kinderheilk.* **64**, 285 (1906); **68**, 668 (1908). — *Z. exper. Path. u. Ther.* **2**, 195 (1905).

<sup>6</sup> SOMMER, A., u. H. FLÖRCKEN: *Sitzber. physik.-med. Ges. Würzburg* **1908**, 45, 49.

<sup>7</sup> RANZI u. J. TANDLER: *Wien. klin. Wschr.* **22**, 980 (1909).

suche von KLOSE und VOGT<sup>1</sup> und MATTI<sup>2</sup>. Nach KLOSE und VOGT treten im Anschluß an die Thymektomie, die sie vorwiegend bei ganz jungen Hunden vornahmen, nach Monaten Zeichen schwerster Störung der Skeletausbildung auf. Das Längenwachstum blieb stark zurück, die Verknöcherung wurde gehemmt. Der Knochen wurde biegsam, und infolge osteoporotischer Veränderungen traten Spontanfrakturen auf. Der Callus frakturierter Knochen war, wie der Knochen selbst, kalkarm.

MATTI beobachtete nur bei einem Teil seiner in früher Jugend operierten Versuchshunde Störungen der Knochenausbildung. Sie bestanden ebenfalls in einer starken Hemmung des Längenwachstums, die Röhrenknochen waren sehr biegsam und krumm, nach Spontanfrakturen zeigte sich eine mangelhafte Verkalkung des Callusgewebes. An der Epiphysenlinie zeigten sich Veränderungen, die den rachitischen glichen. MATTI schloß auf eine wichtige innersekretorische Einwirkung des Thymus auf das Skeletwachstum.

Weitere positive Befunde geben an: GEBELE<sup>3</sup> bei Hunden, LUCIEN und PARISOT<sup>4</sup> bei Kaninchen, FULCI<sup>5</sup> bei Kaninchen, LEITES<sup>6</sup> bei Hunden, IKUTA<sup>7</sup> bei Ratten und LINDEBERG<sup>8</sup> bei Hunden und Katzen.

Zusammenfassend wäre also festzustellen, daß in sehr vielen Versuchen nach der Thymektomie in früher Jugend, zumal bei Hunden, Hemmungen des Skeletwachstums beobachtet werden mit Störungen der Knochenverkalkung teils mehr vom Typus der Osteoporose, teils mehr vom Typus der Rachitis.

Außer dieser Störung des Knochenaufbaues wurden in einigen der erwähnten Arbeiten als weitere Ausfallerscheinungen angeführt: ein anfängliches „Stadium adipositas“<sup>9</sup>, eine Abstumpfung der Intelligenz<sup>10</sup>, starke Muskelschwäche und Atrophie<sup>11</sup>, Übererregbarkeit der motorischen Nerven<sup>12</sup>, zunehmender Kräfteverfall und Tod in einem Coma thymicum<sup>13</sup>.

Da man in früherer Zeit den Thymus für ein blutbildendes Organ gehalten hat, ist der Einfluß der Thymektomie auf die Blutzellen in vielen

<sup>1</sup> KLOSE, H.: Arch. klin. Chir. **92**, 1125 (1910). — Zbl. Path. **25**, 1 (1914). — Ders. u. H. VOGT: Beitr. klin. Chir. **69**, 1 (1910).

<sup>2</sup> MATTI, H.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **24**, 665 (1912).

<sup>3</sup> GEBELE, H.: Beitr. klin. Chir. **70**, 22 (1910).

<sup>4</sup> LUCIEN, M., u. J. PARISOT: Arch. internat. Méd. expér. **22**, 98 (1910).

<sup>5</sup> FULCI, F.: Pathologica (Genova) **5**, 259 (1912); **6**, 690 (1913).

<sup>6</sup> LEITES, S.: Biochem. Z. **150**, 183 (1924).

<sup>7</sup> IKUTA, N.: Acta medicin. Keijo **11**, 35 (1928).

<sup>8</sup> LINDEBERG, W.: Nach Ber. Physiol. **30**, 769 (1925).

<sup>9</sup> KLOSE u. VOGT. — S. auch NAKAZAWA, M.: Fol. endocrin. jap. **6**, 111 (1931).

<sup>10</sup> KLOSE u. VOGT. — LEITES.

<sup>11</sup> KLOSE u. VOGT. — MATTI.

<sup>12</sup> BASCH.

<sup>13</sup> KLOSE u. VOGT.

der zitierten Arbeiten beobachtet worden<sup>1</sup>. Wenn schwere Störungen des Wachstums auftraten, waren sie gelegentlich mit einer Anämie verbunden; fehlten dagegen stärkere Wachstumsstörungen, so war auch der Blutbefund nicht sicher verändert. Die Lymphdrüsen hypertrophieren<sup>2</sup>. Nach NAKAO<sup>3</sup> soll die Reaktion des Knochenmarkes auf die Injektion von Nucleinsäure und Anämieserum bei thymektomierten Kaninchen verschwinden. Auch sollen sie auf Wärmestich mit nur geringem Temperaturanstieg reagieren<sup>4</sup>. Bestrahltes Ergosterin in Mengen, welche bei normalen Kaninchen Hypercalcaemie verursachen, soll bei thymuslosen Tieren den Calciumspiegel des Blutes nicht erhöhen<sup>5</sup>.

In einigen Experimenten an thymektomierten Hunden<sup>6</sup>, die mit Wachstumsstörungen reagierten, wurden Calciumbilanzversuche durchgeführt. Sie ergaben eine Verschlechterung der Bilanz; der Blutkalkgehalt wurde erniedrigt gefunden<sup>7</sup>.

Die so positiv lautenden Angaben, besonders von BASCH, KLOSE und VOGT sowie MATTI ließen die Berichte über ältere Versuche mit negativem Verlauf zunächst in den Hintergrund treten. Unabhängig von FRIEDLEBENS Arbeit hatten LANGERHANS und SAVELIEW<sup>8</sup> 1893 Thymektomien an zahlreichen Kaninchen und zwei Hunden ausgeführt. Die überlebenden Tiere zeigten durch Monate hindurch keine Störungen. Es wurden Veränderungen des Skeletwachstums nach Thymektomie vermißt: Bei Meerschweinchen von VINCENT<sup>9</sup>, PATON und GOODALL<sup>10</sup>, bei Ziegen, Hunden und Kaninchen von FISCHL<sup>11</sup>, der die Thymusentfernung einen belanglosen Eingriff nennt, bei Kaninchen von MAC LENNAN<sup>12</sup>, der

<sup>1</sup> FRIEDLEBEN. — TARULLI u. LO MONACO. — PATON u. GOODALL. — SOLI. — SCHULTZ, J. H., bei KLOSE u. VOGT, S. 88 ff. — PAPPENHEIMER. — SEILER, FR.: Grenzgeb. Mitt. Med. u. Chir. **24**, 862 (1912). — MATTI. — LAMPÉ, A. E.: Med. Klin. **1912**, 1117. — NAKAO, H.: Biochem. Z. **163**, 161 (1925). — Siehe auch GÜNTHER, H.: Endokrinol. **4**, 96 (1929). — THOMAS, E.: Handb. inn. Sekr. **2**, 423 (1929).

<sup>2</sup> PAPPENHEIMER u. a.

<sup>3</sup> NAKAO a. a. O. u. Biochem. Z. **166**, 337, 350 (1925).

<sup>4</sup> NYFFENEGGER, W.: Biochem. Z. **121**, 41 (1921).

<sup>5</sup> MESSINI, M.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **7**, 945 (1932). — S. a. COPPO, M.: Arch. internat. Pharmacodynamie **43**, 123 (1932).

<sup>6</sup> SINNHUBER, F.: Z. klin. Med. **54**, 38 (1904). — BASCH. — BRACCI (nach PARK u. MC CLURE).

<sup>7</sup> LEITES, S.: Biochem. Z. **150**, 183 (1924).

<sup>8</sup> LANGERHANS, R., u. N. SAVELIEW: Virchows Arch. **134**, 344 (1893).

<sup>9</sup> VINCENT, SW.: J. of Physiol. **30**, XVI (1903).

<sup>10</sup> PATON, D. N., u. A. GOODALL: J. of Physiol. **31**, 49 (1904). — PATON, D. N.: Ebenda **32**, 28 (1905).

<sup>11</sup> FISCHL, R.: Dtsch. med. Wschr. **1905**, 248. — Z. exper. Path. u. Ther. **1**, 388 (1905).

<sup>12</sup> MAC LENNAN, A.: Glasgow med. J. **70**, 97 (1908) (nach PARK u. MC CLURE).

sogar eine Förderung des Skeletwachstums feststellte. Nach den Veröffentlichungen der oben erwähnten Arbeiten von KLOSE und VOGT, BASCH und MATTI traten besonders HART und NORDMANN<sup>1</sup> gegen die Annahme einer Abhängigkeit der Knochenausbildung von der Thymusfunktion ein. Denn sie vermißten bei jungen Hunden nach der Thymektomie jede sichere Störung des Knochenwachstums. PAPPENHEIMER<sup>2</sup> lehnte auf Grund seiner Versuche an jungen Ratten jenen Zusammenhang ebenfalls ab.

Auch ANDERSEN<sup>3</sup> konnte bei Ratten, die innerhalb der ersten vier Wochen — zum Teil schon am ersten Lebenstage — thymektomiert wurden, keine Abweichung der Entwicklung und des Wachstums im Vergleich mit normalen Kontrolltieren nachweisen. Diese Versuche sind besonders wichtig, weil sie an einer größeren Zahl von Tieren durchgeführt worden sind; und weil außerdem auf gleichartige und zureichende Ernährung der Versuchstiere geachtet wurde.

Diese negativen Ergebnisse, zu denen andere Autoren<sup>4</sup> weitere zahlreiche Fälle hinzufügten, wurden hauptsächlich bei Nagetieren erzielt, die nach Ansicht mancher Forscher für die hier in Frage stehenden Untersuchungen wenig geeignet sind. PARK<sup>5</sup>, der bei Meerschweinchen den Thymus entfernte und danach keine Ausfallserscheinungen beobachtete, weist darauf hin, daß bei diesen Tieren fast stets accessorisches Thymusgewebe außerhalb des Thymus zu finden ist.

Daher kommt eine besondere Bedeutung den zahlreichen und sorgfältigen Untersuchungen von PARK und Mc CLURE<sup>6</sup> an jungen Hunden zu. Sie vermißten nach der Thymektomie, deren Vollständigkeit bei der Sektion geprüft wurde, alle jene oben erwähnten Symptome. Der Skeletaufbau und die Gewichtszunahme erfolgten in normaler Weise, eine mangelhafte Ausbildung der Intelligenz war nicht festzustellen. So kommen die Untersucher zu dem Schluß, daß die Thymusentfernung wahrscheinlich keinen Einfluß auf Wachstum und Entwicklung hat. Doch halten sie eine Hemmung der Ossifikation nicht für ganz ausgeschlossen.

Wie mögen die Differenzen in den Ergebnissen der einzelnen Untersucher zu erklären sein?

<sup>1</sup> HART, C., u. O. NORDMANN: Berl. klin. Wschr. 1910, 814. — NORDMANN, O.: Arch. klin. Chir. 92, 946 (1910); 106, 173 (1915).

<sup>2</sup> PAPPENHEIMER, A. M.: Zbl. Path. 25, 249 (1914). — J. of exper. Med. 19, 319 (1914).

<sup>3</sup> ANDERSEN, D. H.: J. of Physiol. 74, 49 (1932).

<sup>4</sup> HALNAN, E. T., u. F. H. A. MARSHALL: Proc. roy. Soc. Lond. 88, 68 (1914). — TONZU: Mitt. med. Fak. Tokyo 14, 259 (1915) (Hunde, Kaninchen). — RENTON, J. M.: Glasgow med. J. 86, 14 (1916) (Kaninchen) nach PARK u. McCLURE.

<sup>5</sup> PARK, E. A.: J. of exper. Med. 25, 129 (1917).

<sup>6</sup> PARK, E. A., u. R. D. Mc CLURE: Amer. J. Dis. Childr. 18, 317 (1919).

Wer sich die Mühe gemacht hat, alle wichtigeren Arbeiten über Thymektomien bei Säugetieren kritisch zu studieren, wird zu seiner Enttäuschung feststellen müssen, daß es zur Zeit noch nicht möglich ist, die Gründe zu finden, warum die einzelnen Forscher zu diametral entgegengesetzten Schlüssen gekommen sind.

Die völlige Thymusentfernung ist methodisch schwierig, aber sicher ist sie auch in einem Teil der Versuche erreicht worden, die negative Ergebnisse hatten. Man könnte annehmen, daß in diesen Versuchen außerhalb des Thymus gelegenes accessorisches Gewebe kompensatorische Mehrleistungen vollbrachte und das Auftreten von Ausfallserscheinungen verhinderte. Dazu ist zu bemerken, daß das Thymusgewebe entgegen manchen Angaben sicher kein besonders ausgesprochenes Vermögen der kompensatorischen Hypertrophie besitzt, und daß in einem Teil der negativ verlaufenden Versuche bei sorgfältiger Untersuchung keine Thymusgewebsreste entdeckt werden konnten. Auch lehren die Erfahrungen, die bei den Exstirpationen anderer innersekretorischer Organe gewonnen worden sind, daß das Zurückbleiben kleinster Gewebsreste die Ausfallserscheinungen nicht vollkommen verhindern kann.

Auf eine sehr wichtige Fehlermöglichkeit hat zuerst NORDMANN hingewiesen, nämlich auf die Tatsache, daß junge Hunde sehr leicht „spontan“ an Osteoporose und Rachitis erkranken. Zweifellos waren aber keineswegs in allen Untersuchungen, die zu positiven Ergebnissen geführt hatten, die Bedingungen der Ernährung und Haltung der Tiere derart, daß das Auftreten von Spontanrachitis oder Osteoporose sicher ausgeschaltet war.

Aber in vielen jener Untersuchungen wurden Kontrolltiere des gleichen Wurfs neben den operierten Tieren aufgezogen. Es wäre ein kaum verständlicher Zufall oder ein bedauerliches Zeichen für die Macht der Suggestion bei der Beobachtung, wenn unter gleichen, an sich vielleicht nicht einwandfreien Bedingungen bei den thymektomierten Tieren so ungemein viel regelmäßiger Knochenerkrankungen beobachtet wurden. Ganz ablehnen kann man die Möglichkeit des Zufalls oder der Selbsttäuschung nicht. RENTON und ROBERTSON<sup>1</sup> geben nämlich ausdrücklich an, daß bei ihren jungen Hunden, sowohl den thymektomierten wie den Kontrolltieren, die unter genau den gleichen Versuchsbedingungen gehalten wurden, sich in ganz gleicher Weise rachitische Knochenveränderungen einstellten! Sie betonen, daß die thymektomierten Tiere nicht einmal empfänglicher waren.

Aus den negativ verlaufenen Versuchen sind meines Erachtens folgende Schlüsse zu ziehen:

---

<sup>1</sup> RENTON, M. J., u. M. E. ROBERTSON: J. of Path. 21, 1 (1916).

Die Thymektomie führt bei einwandfreier Tierhaltung nicht — oder in der Regel nicht — zu irgendwelchen sicheren Störungen der Gesundheit, speziell auch des Knochenaufbaues. Die Frage, ob nach der Thymektomie eine Neigung zum Auftreten von rachitischen oder osteoporotischen Knochenveränderungen bei insuffizienter Kost besteht, bedarf noch der weiteren experimentellen Untersuchung. Es fehlt noch an Versuchen bei insuffizienter Ernährung mit Nahrungsmischungen genau bekannter Zusammensetzung und an anderen Tieren als Nagetieren.

**2. Thymuszufuhr.** Die zahlreichen Versuche über den Einfluß der Thymusverfütterung, der Thymusimplantation oder der parenteralen Einverleibung von Thymusauszügen können in Kürze abgehandelt werden, denn sie brachten keine sicheren Hinweise auf eine innersekretorische Funktion des Thymus.

Die implantierte Thymusdrüse geht in kurzer Zeit zugrunde. Es scheint hierbei zur Resorption toxischer Stoffe zu kommen. NORDMANN beobachtete in der ersten Zeit nach der Transplantation Abmagerung und Appetitmangel der Tiere. Dauernde schwere Gesundheitsstörungen wurden nicht beobachtet<sup>1</sup>. Einige Untersucher geben an, daß eine Wachstumsförderung zu beobachten gewesen sei<sup>2</sup>. BASCH führte Transplantationen an thymektomierten Hunden aus, welche die von ihm als Ausfallserscheinungen gedeuteten Störungen des Skelettwachstums aufwiesen; ein Erfolg wurde nicht erzielt.

Nach E. BIRCHER<sup>3</sup> sollen nach der Implantation menschlichen Thymusgewebes bei Hunden (Foxterriers) gelegentlich Symptome des Morbus Basedow — Exophthalmus, Tachycardie, Struma parenchymatosa — zur Ausbildung kommen. GEBELE<sup>4</sup> fand dagegen, daß die Implantation von Thymusgewebe, welches von Menschen mit Basedowscher Erkrankung stammte, von Hunden symptomlos getragen wurde.

Nach Thymusverfütterungen<sup>5</sup> bei Hunden, Ratten und Mäusen traten keine typischen Gesundheitsstörungen auf. Das Wachstum wurde bei zureichend ernährten Tieren nicht oder nicht sicher beeinflusst<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> Siehe z. B. RANZI u. TANDLER. — KLOSE u. VOGT. — NORDMANN.

<sup>2</sup> Z. B. SOMMER u. FLOERCKEN. — DEMEL, R.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **34**, 437 (1922).

<sup>3</sup> BIRCHER, E.: Zbl. Chir. **1912**, 138. — Dtsch. Z. Chir. **182**, 229 (1923).

<sup>4</sup> GEBELE, H.: Beitr. klin. Chir. **76**, 823 (1911).

<sup>5</sup> KLOSE u. VOGT. — HEWER (nach BIEDL, N. N.). — GEBELE. — DEMEL. — SKLOWER, A.: Z. vergl. Physiol. **6**, 150 (1927). — NISHIMURA, S.: Nach Ber. Physiol. **49**, 95 (1929). — PARHON, C. I. u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1177 (1927). — RONDONI, P.: Amer. J. Physiol. **90**, 497 (1929).

<sup>6</sup> DEMEL. — HEWER, E. E.: J. of Physiol. **47**, 479 (1913—14). — PARHON, C. I., u. T. CAHANE: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 756 (1931). — Siehe auch ASHER u. Mitarb.: Zit. S. 459, Note 5 u. 6.

Bei Hunden wird die Gesamt-N-Ausscheidung im Harn nicht verändert. Die Harnstoffausscheidung nimmt etwas zu, die Ammoniakausscheidung wird etwas vermindert<sup>1</sup>.

Über den Ausfall der älteren Versuche, in denen Thymusextrakte parenteral einverleibt wurden, sei auf die Darstellung bei BIEDL<sup>2</sup> verwiesen. Die Angaben über die Allgemeingiftigkeit, die blutdrucksenkende und herzscheidende Wirksamkeit, die blutgerinnungsfördernde Wirkung haben kein besonderes Interesse, da die Auszüge aus anderen Organen gleiche oder ähnliche Wirkungen haben.

KLOSE und VOGT konnten die schweren Erkrankungen thymektomierter Hunde durch Einspritzung von Thymusextrakten nicht bessern.

ASHER und Mitarbeiter<sup>3</sup> fanden nach Injektionen von Thymusextrakten, auch von eiweißfreien, eine Besserung der Tätigkeit ermüdender quergestreifter Muskeln. Das Wesen dieser Wirkung ist noch unbekannt. Die wirksamen Stoffe waren alkohollöslich.

Einige Untersucher berichten von Wirkungen der Auszüge auf den Kalkstoffwechsel<sup>4</sup>.

NITSCHKE spritzte bei Kaninchen Auszüge — über deren Darstellung sei auf seine Arbeit verwiesen — aus dem Thymus ein. Nach einer oft

Tabelle 38 (nach NITSCHKE). Gehalt des Blutes an Ca in mg %.

Kaninchen	1	2	3
vor der Injektion:	17,8	15,0	15,6
nach der Injektion:	( 4 Std.) 16,2 ( 7 „ ) 14,2 (24 „ ) 11,2 (27 „ ) 10,0 (34 „ ) 10,0 (50 „ ) 8,4 (70 „ ) 7,8 (tot)	( 1 Std.) 15,0 ( 3 „ ) 11,8 ( 6 „ ) 10,0 ( 9 „ ) 8,6 (13 „ ) 9,2 (14 „ ) 8,8 (23 „ ) 9,2 (tot)	( 3 Std.) 13,4 ( 9 „ ) 13,8 (20 „ ) 8,2 (22 „ ) 7,4 (24 „ ) 6,2 (tot)

<sup>1</sup> SHINGU, SH.: *Fol. endocrin. jap.* 7, 182 (1932).

<sup>2</sup> BIEDL, A.: *Inn. Sekr.*, 3. Aufl. 1, 385 (1916). — Siehe auch DOWNS, A. W., u. N. B. EDDY: *Endocrinology* 4, 420 (1920). — AGAFONOW, F. D.: *Pflügers Arch.* 216, 682 (1927). — WADA, K.: *Nach Ber. Physiol.* 43, 122 (1928). — ASHER, L., u. H. WAGNER: *Z. exper. Med.* 68, 32 (1929). — LARSEN, E., u. N. F. FISCHER: *Amer. J. Physiol.* 84, 330 (1928). — AMATO, A.: *Sperimentale* 81, 5 (1927).

<sup>3</sup> MÜLLER, H.: *Z. Biol.* 67, 489 (1917). — DEL CAMPO, E.: *Ebenda* 68, 285 (1918). — THURNER, K.: *Pflügers Arch.* 207, 443 (1924). — HELD, P.: *Ebenda* 88, 76 (1928). — ASHER, L., u. N. SCHEINFINKEL: *Endokrinol.* 4, 241 (1929). — Siehe auch WYSSMANN, K.: *Biochem. Z.* 216, 66 (1929). — NOWINSKI, V. W.: *Endokrinol.* 11, 166 (1932).

<sup>4</sup> NITSCHKE, A.: *Z. exper. Med.* 65, 637, 651 (1929). — NITESCU, I. I., u. G. BENETATO: *C. r. Soc. Biol. Paris* 111, 339 (1932).



mehrständigen Latenzzeit sank der Calciumgehalt des Blutes stark ab. Die tiefste Senkung war nach 10—20 Stunden mit dem Wert von 7—8 mg% erreicht (Tab. 38). Nun traten tonisch-klonische Krämpfe auf, die zum Tode führten, oder es trat nach Stunden eine Erholung ein. Die motorischen Nerven waren übererregbar.

Die auf den Kalkgehalt des Blutes wirksame Substanz war wasserlöslich, säure- und alkalibeständig, hitzebeständig, ätherunlöslich und adialysabel. Sie war auch in enteweißten Auszügen vorhanden.

Unter den anderen Organen lieferten nur die Milz und die Lymphdrüsen in gleicher Weise wirkende Auszüge.

Bei der Ratte konnte SCHOLTZ<sup>1</sup> eine Abnahme des Blutcalciumgehaltes durch Thymusextrakte, nicht durch Extrakte aus der Milz erzielen. Bei Hunden<sup>2</sup> war eine sichere Wirkung nicht festzustellen.

Auch REISS und Mitarbeiter<sup>3</sup> beobachteten nach der Einspritzung von Thymusauszügen bei Kaninchen ein Absinken der Blutcalciumwerte (um 14—35%). In langfristigen Versuchen an Mäusen fanden sie dagegen eine Erhöhung des Gesamtkalkbestandes der Tiere, insbesondere des Skelets. Vielleicht beruht auf dieser, die Kalkablagerung in den Knochen und Geweben begünstigenden Wirkung des Thymus die von GLANZMANN<sup>4</sup> und ASHER und Mitarbeitern<sup>5</sup> aufgedeckte Tatsache, daß die Verfütterung von Thymus oder die Verfütterung oder die parenterale Einverleibung von Auszügen günstig wirkt auf die durch insuffiziente Nahrung herbeigeführte Wachstumshemmung, und daß sie das Auftreten von Rachitis bei einer an Vitamin D armen Nahrung verhütet.

ASHER und seine Mitarbeiter<sup>6</sup> haben versucht, die wachstumsfördernden Thymusextrakte zu reinigen.

Nach Extraktion der frischen Thymusdrüsen mit Aceton und Entfettung des Trockenrückstandes mit Äther wurde der Rückstand mit Wasser ausgezogen. Die wässrige Lösung wurde enteweißt und durch Alkoholfällungen von unwirksamen Bestandteilen befreit. Die wirksamen Stoffe lösen sich in 70% Alkohol. Aus dem in Wasser aufgenommenen Trockenrückstand der alkoholischen Lösung ließ sich durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat, das

<sup>1</sup> SCHOLTZ, H. G.: *Z. exper. Med.* **85**, 547 (1932).

<sup>2</sup> Derselbe: *Biochem. Z.* **259**, 384 (1933).

<sup>3</sup> REISS, M., u. Mitarb.: *Endokrinol.* **5**, 230 (1929).

<sup>4</sup> GLANZMANN, E.: *Jb. Kinderheilk.* **101**, 1 (1923); siehe auch MESSINI, M.: *Boll. Soc. Biol. sper.* **7**, 941 (1932).

<sup>5</sup> ASHER, L., u. P. RATTI: *Klin. Wschr.* **1929**, 2051. — RATTI, P.: *Biochem. Z.* **223**, 100 (1930). — ASHER, L., u. V. W. NOWINSKI: *Ebenda* **226**, 415 (1930). — ASHER, L.: *Endokrinol.* **7**, 321 (1930).

<sup>6</sup> ASHER u. NOWINSKI. — STOTZER, P.: *Biochem. Z.* **234**, 1 (1931). — NOWINSKI, V. W.: *Ebenda* **249**, 421 (1932). — ASHER, L., u. A. ZENKLUSEN: *Ebenda* **252**, 309 (1932). — RÖTHLISBERGER, P.: *Ebenda* **253**, 137 (1932). — ASHER, D.: *Ebenda* **257**, 209 (1933). — NOWINSKI, W. W.: *Ebenda* **259**, 182 (1933).

die wirksamen Stoffe zur Ausflockung bringt, eine weitere Reinigung erzielen. Die wässrigen Lösungen der gereinigten Stoffe gaben noch die Biuretreaktion und andere Peptidreaktionen.

Die tägliche Zufuhr von 1 mg des gereinigten Extraktes genügte, um noch eine deutliche Wachstumswirkung hervorzurufen. Die Extraktinjektionen hatten keine Wirkung auf den Calcium- und Phosphorgehalt des Blutes und verbesserten die Tätigkeit des ermüdeten Muskels nicht. (Über die Wirkung auf die Geschlechtsorgane siehe S. 462.)

Einen sicheren Beweis für einen Hormongehalt des Thymus bringen diese Versuche nicht, denn auch andere Organe wirken ebenso, nur weniger stark.

Nicht identisch mit der den Calciumgehalt des Blutes erniedrigenden Substanz ist ein den Phosphatgehalt des Blutes des Kaninchens senkender Stoff, der ätherlöslich ist<sup>1</sup>. Extrakte mit dieser Wirkung ließen sich auch aus Milz herstellen. Die Injektion dieser Auszüge soll den Sauerstoffverbrauch bei Meerschweinchen stark herabsetzen<sup>2</sup>.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß in einem Teil der Versuche mit Zufuhr von Thymusgewebe oder -auszügen Anzeichen für Beziehungen des Thymus zum Kalkstoffwechsel und zum Skeletwachstum gefunden worden sind. Aber auch diese Versuche lassen sichere Schlüsse über die Art dieser Beziehungen nicht zu.

## V. Wechselbeziehungen zwischen Thymus und anderen innersekretorischen Organen.

### a) Keimdrüsen<sup>3</sup>.

Bei Menschen und Säugetieren beginnt die Rückbildung des Thymus um die Zeit der Geschlechtsreife. Während der Involution zeigt das Organ eine lebhaftere Autolyse<sup>4</sup>. Die Mengenabnahme der Rinde ist verhältnismäßig stärker als die des Markes.

Zur Entscheidung der Frage, ob die Thymusinvolution eine Folge der zur Zeit der Geschlechtsreife vermehrten inneren Sekretion der Keimdrüsen ist, hat man häufig den Einfluß der Kastration auf die Größe und Struktur des Thymus untersucht.

In der überwiegenden Mehrzahl der Arbeiten<sup>5</sup> wird berichtet, daß

<sup>1</sup> NITSCHKE. — NITescu u. BENETATO.

<sup>2</sup> SCHNEIDER, M., u. A. NITSCHKE: *Klin. Wschr.* 1930, 1489.

<sup>3</sup> Bd. I, S. 56 u. 85. — Hierzu siehe auch ANDERSEN, D. H.: *Physiologic. Rev.* 12, 1 (1932).

<sup>4</sup> HAMMETT, FR. S.: *Fortschr. naturw. Forsch.* 1928, H. 4.

<sup>5</sup> COLZOLARI, A.: *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* 30, 71 (1898). — HENDERSON, J.: *J. of Physiol.* 31, 222 (1904). — GOODALL, A.: *Ebenda* 32, 191 (1905). — SOLI, U.: *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* 47, 115 (1907). — GELLIN, O.: *Z. exper. Path. u. Ther.* 8, 71 (1911). — HATAI, S.: *J. of exper. Zool.* 18, 1

die Entfernung der Hoden oder der Eierstöcke zu einer Hemmung der physiologischen Thymusinvolution führt. Bei 3—3<sup>1</sup>/<sub>4</sub> jährigen Bullen fand z. B. HENDERSON als Durchschnittsgewicht 27 g Thymus je 100 kg Körpergewicht, während für Ochsen die entsprechende Zahl bei 111 g liegt.

Nur bei weiblichen Kaninchen wurde in einer Arbeit ein Einfluß der Kastration auf die Größe des Thymus vermißt<sup>1</sup>.

Auch die Versuche, in denen Keimdrüsen auf junge Tiere transplantiert wurden<sup>2</sup> oder Follikelflüssigkeit eingespritzt wurde<sup>3</sup>, sprechen für einen hemmenden Einfluß der Keimdrüsen auf die Thymusausbildung, denn die Rindenatrophie wurde durch diese Eingriffe begünstigt. Wie die Keimdrüsentransplantation wirkt auch die Transplantation des Hypophysenvorderlappens, da sie zu einer Mehrsekretion von Follikelhormon führt<sup>2</sup>.

Auf das Verhalten der Keimdrüsen der thymektomierten Vögel und Säugetiere wurde in sehr vielen der oben angeführten Arbeiten geachtet<sup>4</sup>. Alle Ansichten sind vertreten: Die einen geben an, daß die Keimdrüsen besser entwickelt gewesen seien, andere beobachteten degenerative Veränderungen, und schließlich betonen manche Untersucher, wie MAGNINI, PAPPENHEIMER, PARK und Mc CLURE, daß die Untersuchung ganz normale Keimdrüsen ergeben habe.

Bei frühzeitig thymektomierten Ratten fand auch ANDERSEN<sup>5</sup> keinen Einfluß auf die geschlechtliche Entwicklung. Der Descensus testiculorum und das Auftreten von beweglichen Spermatozoen, die Eröffnung der Vagina und das Ingangkommen des Oestrus erfolgte bei gleichem Körpergewicht und im gleichen Alter wie bei den Kontrolltieren. Die Fortpflanzungsfähigkeit blieb erhalten.

Die Thymusverfütterung<sup>6</sup> soll Keimdrüsenatrophie zur Folge haben.

---

(1915). — MARINE, D., u. Mitarb.: *J. of exper. Med.* **40**, 429 (1924). — KNIPPING, H. W., u. W. RIEDER: *Z. of exper. Med.* **39**, 376 (1924). — KIYONARI, Y.: *Fol. endocrin. jap.* **4**, 61 (1928). — KINUGASA, SH.: *Keijo J. of Med.* **12**, 1 (1929). — KORENCHEVSKY, V.: *Biochemic. J.* **26**, 1300 (1932). — SAMPSON, M. M., u. derselbe: *Ebenda* 1542.

<sup>1</sup> MASUI, K., u. Y. TAMURA: *Brit. J. exper. Biol.* **3**, 207 (1926).

<sup>2</sup> KINUGASA.

<sup>3</sup> MIZUNO, J.: *Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol.* **2**, 1 (1927). — S. a. RONSISVALLE, A.: *Arch. Ostetr.* **17**, 643 (1930).

<sup>4</sup> SOLI. — BASCH. — MATTI. — KLOSE u. VOGT. — RANZI u. TANDLER. — PATON. — NORDMANN. — PAPPENHEIMER. — PARK u. Mc CLURE. — PATON u. GOODALL. — COUTIÈRE. — MAGNINI, M.: *Arch. di Fisiol.* **11**, 333 (1913). — MORGAN u. GRIERSON. — RIDDLE, O., u. J. KRÍŽENECKÝ: *Amer. J. Physiol.* **97**, 343 (1931).

<sup>5</sup> ANDERSEN, D. H.: *J. of Physiol.* **74**, 49, 207, 212 (1932).

<sup>6</sup> HEWER, E. E.: *J. of Physiol.* **50**, 434 (1915—16). — ROMEIS, B.: *Klin. Wschr.* **5**, 975 (1926). — NISHIMURA, S.: *Nach Ber. Physiol.* **49**, 95 (1929). — BALAWENETZ, S.: *Virchows Arch.* **278**, 383 (1930).

Injektionen von Thymusauszügen waren unwirksam<sup>1</sup>. Die fortgesetzte parenterale Zufuhr der bei unzureichender Ernährung wachstumsfördernden Thymusextrakte<sup>2</sup> führte bei männlichen und weiblichen Ratten zur Vergrößerung der Geschlechtsorgane. Ob die Größe der Organe über diejenige normal ernährter Tiere hinaus gesteigert werden kann, scheint nicht genau untersucht zu sein.

Während der Schwangerschaft kommt es zu einer Involution des Thymus. Die regenerativen Vorgänge nach dem Partus scheinen durch die Lactation verzögert zu werden<sup>3</sup>.

#### b) Hypophyse.

Nach der Thymektomie wurde die Hypophyse teils vergrößert, teils normal gefunden<sup>4</sup>. Die Thymusverfütterung soll zur Hypophysenvergrößerung führen<sup>5</sup>. Nach der Hypophysektomie bei Ratten<sup>6</sup> und bei jungen Hunden<sup>7</sup> wurden Störungen des Thymusaufbaues beobachtet.

Bei jungen Enten fand SCHOCKAERT<sup>8</sup> eine Abnahme des Thymusgewichtes, wenn wiederholt thyreotroper Extrakt des Vorderlappens der Hypophyse injiziert wurde (siehe S. 201).

#### c) Nebennieren.

Die Entfernung der Nebennieren hat bei Kaninchen und Ratten eine Hemmung der Thymusinvolution zur Folge; gleichzeitig wird der Thymus hyperplastisch<sup>9</sup>. Die Hemmung der Thymusinvolution ist noch stärker, wenn außer den Nebennieren die Keimdrüsen entfernt werden. Die Verfütterung von Nebennierenrinde soll dagegen die Involution fördern<sup>10</sup>. Die Thymusentfernung ist ohne gesetzmäßigen Einfluß auf die Rinde und das Mark der Nebennieren<sup>11</sup>.

<sup>1</sup> DOWNS, A. W., u. N. E. EDDY: *Endocrinology* **4**, 420 (1920).

<sup>2</sup> ASHER u. Mitarb.: *Zit. S.* 459. — MUTO, CH.: *Trans. jap. pathol. Soc.* **21**, 179 (1931).

<sup>3</sup> HENDERSON. — SCHAFFER, J.: *Zentralbl. Physiol.* **22**, 858 (1908). — WINIWARTER, H. DE: *C. r. Soc. Biol. (Paris)* **95**, 1445 (1926). — JOLLY, J., u. C. LIEURE: *Ebenda* **104**, 451 (1930) (Lit.).

<sup>4</sup> MATTI. — SOLI. — MAGNINI. — PARK u. MC CLURE.

<sup>5</sup> NISHIMURA.

<sup>6</sup> SMITH, PH. E.: *Anat. Rec.* **47**, 119 (1930).

<sup>7</sup> KAPRAN, S.: *Nach Ber. Physiol.* **72**, 116 (1933).

<sup>8</sup> SCHOCKAERT, J.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **105**, 226 (1930) — *Arch. internat. Pharmacodynamie* **41**, 23 (1931).

<sup>9</sup> JAFFE, H. L.: *J. of exper. Med.* **40**, 325 (1924). — MARINE, D.: *J. of Path.* **1**, 175 (1926). — *Ders. u. Mitarb.: J. of exper. Med.* **40**, 429 (1924). — KIYONARI, Y.: *Fol. endocrin. jap.* **4**, 61 (1928).

<sup>10</sup> KIYONARI.

<sup>11</sup> MATTI. — MAGNINI. — PAPPENHEIMER. — PARK u. MC CLURE. — ANDERSEN.

## d) Schilddrüse.

Über den Einfluß des Schilddrüsenmangels und der Schilddrüsenzufuhr auf Größe und Aufbau des Thymus liegen außerordentlich viele Angaben vor, aber sie sind so widerspruchsvoll, daß keine sicheren Schlüsse über die Beziehung zwischen Schilddrüse und Thymus daraus gezogen werden können.

So wie bei dem kongenitalen Myxödem und bei Kretinismus oft eine Atrophie oder frühzeitige Involution des Thymus beobachtet wird<sup>1</sup>, haben manche Beobachter auch an thyreoidektomierten Tieren eine Atrophie erhalten<sup>2</sup>; aber in anderen Fällen ist von normalen Befunden oder von Hypertrophie und abnorm langem Persistieren berichtet worden<sup>3</sup>.

Bei Batrachierlarven scheint die Schilddrüsenentfernung das Thymuspersistieren zu begünstigen<sup>4</sup>.

Nach NEWTON<sup>5</sup> reagierten thyreoidektomierte Kaninchen mit besonders geringer Hyperpnoe bei Erhöhen der Außentemperatur, wenn gleichzeitig mit der Schilddrüse auch der Thymus entfernt wurde.

Bei Schilddrüsenverfütterungen wurden ebenfalls ganz wechselnde Ergebnisse erhalten; teils fand man Verzögerung der Thymusinvolution<sup>6</sup>, teils Thymusatrophie<sup>7</sup>. Nach COURRIER finden diese Widersprüche ihre Erklärung darin, daß die Schilddrüsenverfütterung zunächst, d. h. solange die Stoffwechselsteigerung noch nicht zur Gewichtsabnahme führt, eine Thymushyperplasie erzeugt, während später eine Atrophie folgt.

Bei Kaulquappen<sup>8</sup>, welche mit Schilddrüse gefüttert wurden, wurde

<sup>1</sup> WEGELIN, C.: Handb. spez. path. Anat. Hist. 8, 359, 459 (1926).

<sup>2</sup> HAUSHALTER, P., u. P. JEANDELIZE: C. r. Soc. Biol. Paris 54, 597 (1902). — HOFMEISTER, F.: Beitr. klin. Chir. 11, 441 (1894). — BLUMREICH, L., u. M. JACOBY: Pflügers Arch. 64, 1 (1896). — HAMMETT, F. S.: Amer. J. Anat. 1923, 1926. — TATUM, A. T.: J. of exper. Med. 17, 636 (1913). — Weitere Lit. bei WEGELIN, a. a. O. S. 56 u. COURRIER, R.: Rev. franç. Endocrin. 6, 10 (1928).

<sup>3</sup> BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl. 1, 381 (1916). — Weitere Lit. bei WEGELIN, a. a. O., u. COURRIER. — KIYONARI, Y.: Fol. endocrin. jap. 4, 61 (1928).

<sup>4</sup> ROGERS, J. B.: J. of exper. Zool. 24, 589 (1917—18). — SCHULZE, W.: Arch. Entw.mechan. 52, 232 (1923).

<sup>5</sup> NEWTON, F. C.: Amer. J. Physiol. 71, 12 (1924).

<sup>6</sup> Z. B. HERRING, P. T.: Quart. J. exper. Physiol. 11, 231 (1917). — UTTERSTRÖM nach HERRING. — Weitere Lit. bei COURRIER; WEGELIN a. a. O. S. 56.

<sup>7</sup> Lit. bei COURRIER. — WEGELIN, siehe auch SCHULZE, H.: Beitr. path. Anat. 90, 142 (1932); 92 (1933).

<sup>8</sup> KAHN, R.: Pflügers Arch. 163, 384 (1916). — CHAMPY, CH.: Arch. de Morph. 8, 1 (1922) (nach COURRIER). — SPEIDEL, C. C.: Amer. J. Anat. 37, 141 (1926). — DUSTIN, A. P.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 30, 601 (1920) (nach COURRIER). — ABDERHALDEN, E., u. O. SCHIFFMANN: Pflügers Arch. 183, 197 (1920).

teils keine, teils eine hemmende Wirkung auf die Thymusentwicklung festgestellt, teils wurde eine Hyperplasie des Thymus beobachtet.

Übereinstimmend sind die Befunde bei Morbus Basedow des Menschen: in der Mehrzahl der Fälle findet man eine Hyperplasie der Thymusdrüse<sup>1</sup>.

Die Thymektomie scheint keine sichere Wirkung auf die Ausbildung der Schilddrüse zu haben<sup>2</sup>.

Die Thymusverfütterung hemmt bei Axolotllarven die Funktion der Schilddrüse, so daß die Metamorphose verzögert wird; nach UHLENHUTH soll dem Thymusgewebe eine Substanz fehlen, deren Aufnahme eine Vorbedingung für die Funktion der Schilddrüsen ist<sup>3</sup>. Die thymusgefütterten Larven metamorphosieren prompt, wenn sie Schilddrüse erhalten. Zu Normalfutter zugegeben, hemmt Thymus die Metamorphose nicht mehr. Thymusverfütterung ist von wechselnder Wirkung auf das histologische Bild der Kaulquappenschilddrüse<sup>4</sup>. Nach Injektionen von Thymusextrakten wurde bei Kaninchen eine Schilddrüsenvergrößerung beobachtet<sup>5</sup>.

Bei Vögeln wird nach KRÍŽENECKÝ<sup>6</sup> durch den Zusatz von Thymus zu verfütterter Schilddrüse die Wirkung der letzteren auf das Gefieder nicht eindeutig gehemmt; der für die Schilddrüsenfütterungen charakteristische Gewichtsabfall<sup>7</sup> soll vermindert werden. Bei Warmblütern wirkt nach ABDERHALDEN und WERTHEIMER<sup>8</sup> Thyroxin nach Thymusimplantation in unveränderter Weise.

Die Nervenregeneration nach Quetschung wird bei schilddrüsenlosen ebensowenig wie bei normalen jungen Ratten durch Injektion von Thymus-extrakten eindeutig beeinflusst<sup>9</sup>.

#### e) Nebenschilddrüsen.

Nach der Thymektomie wurden Veränderungen an den Epithelkörperchen nicht gefunden<sup>10</sup>.

Die Thymusentfernung ist ohne Einfluß auf den Ablauf der Tetanie

<sup>1</sup> WEGELIN a. a. O. 56, 385.

<sup>2</sup> Siehe bei COURRIER. — ADLER, L.: Arch. Entw.mechan. **40**, 1 (1914). — MATTI. — KLOSE u. VOGT. — NORDMANN. — RENTON. — MC LENNAN. — PAPPENHEIMER. — PARK u. MC CLURE. — NISHIMURA. — HAMMETT, F. S.: Endocrinology **10**, 370 (1930). — STAHNKE, E.: Dtsch. Z. Chir. **224**, 129 (1930).

<sup>3</sup> UHLENHUTH, E.: J. of Physiol. **1**, 305, 473 (1919).

<sup>4</sup> ADLER. — Siehe auch HART, C.: Berl. klin. Wschr. **57**, 101 (1920). — JENSEN, C. O.: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 315, 948 (1920); **85**, 391 (1921).

<sup>5</sup> DOWNS, A. W., u. N. B. EDDY: Endocrinology **4**, 420 (1920).

<sup>6</sup> KRÍŽENECKÝ, J.: Arch. Entw.mechan. **112**, 577, 640 (1929). — C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1031 (1928). <sup>7</sup> Derselbe: Ebenda **106**, 325 (1931).

<sup>8</sup> ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Z. exper. Med. **68**, 1 (1929).

<sup>9</sup> ISENSCHMID, R.: Schweiz, med. Wschr. **1932**, 785.

<sup>10</sup> PARK u. MC CLURE.

nebenschilddrüsenloser Meerschweinchen<sup>1</sup>. (Über accessorisches Nebenschilddrüsen­gewebe im Thymus siehe S. 224 u. 239.)

Die durch Injektion des COLLIP'schen Nebenschilddrüsenhormons auftretende Erhöhung des Calciumgehaltes im Blute wurde in den Versuchen von SCHOLTZ an jungen Ratten durch Zufuhr von Thymus­extrakten nicht sicher beeinflußt. Die bei länger dauernder Behandlung mit Epithelkörperchenhormon zustande kommenden Knochenveränderungen (Abnahme des Calciumgehaltes, Auftreten von Erscheinungen der Ostitis fibrosa, Spontanfrakturen) sollen durch gleichzeitige fortgesetzte Injektionen von Thymusauszügen abgeschwächt werden oder verhindert werden können<sup>2</sup>.

f) Epiphyse siehe S. 478.

---

<sup>1</sup> HONEYMAN, T. J.: J. of Physiol. 53, 207 (1919).

<sup>2</sup> SCHOLTZ, H. G.: Z. exper. Med. 85, 547 (1932).

## Fünftes Kapitel.

### Epiphyse<sup>1</sup>.

#### I. Geschichtliche Bemerkungen zur Erforschung der Funktion der Epiphyse.

Auf die älteren Anschauungen<sup>2</sup> über den Aufbau und die Bedeutung der Epiphyse oder Zirbeldrüse (Corpus pineale) braucht nicht eingegangen zu werden, da sie zur Aufklärung der physiologischen Funktion des Organes nichts beitragen können.

Auch die vergleichend anatomischen Studien über die Ausbildung der Epiphysenanlage, welche im Jahre 1868 zur Entdeckung des Parietalorganes der niederen Wirbeltiere durch LEYDIG führten, haben diese Aufklärung nicht gefördert.

Daß die Epiphyse ein innersekretorisches Organ sei, wurde zuerst von MARBURG (1908) vermutet. Seine Ansicht gründete sich auf das Zusammentreffen von anatomischen und pathologischen Veränderungen in der Epiphysengegend bei Knaben, mit tiefgreifenden Veränderungen des Ablaufes der geschlechtlichen Entwicklung, die sich in der Ausbildung einer sexuellen Frühreife äußerten. Es wurde die Hypothese aufgestellt, daß es die Aufgabe der Epiphyse sei, durch Abgabe eines inneren Sekretes die sexuelle Entwicklung zu verzögern und die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale zu hemmen. Das klinische

---

<sup>1</sup> Übersichten, zusammenfassende Arbeiten über die Zirbeldrüse; siehe besonders BERBLINGER, W.: Handb. spez. path. Anat. Hist. 8, 681 (1926). — DENDY, A.: Science Progr. 2, 284 (1907). — KIDD, L. J.: Rev. of Neur. Psych. 11, 1, 555 (1913). — MÜNZER, A.: Berl. klin. Wschr. 1911, 1669. — JORDAN, H. E.: Trans. amer. Micr. Soc. 31, 231 (1912). — SCHÜLLER, A.: Lewandowskys Handb. Neurol. 4, 337 (1913). — McCORD, C. P.: Interstr. med. J. 22, 354 (1915). — BIEDL, A.: Inn. Sekr., III. Aufl., S. 188 (1916). — HORRAX, G.: Arch. int. Med. 17, 607, 627 (1916). — KRABBE, K. H.: Anat. H. 54, 191 (1916). — Endocrinol. 7, 379 (1923). — HOFSTÄTTER, R.: Jb. Psychiatr. 37, 179 (1917). — HOFMANN, E.: Pflügers Arch. 209, 685 (1925). — SHARPEY-SCHAFFER, E.: Endocr. Org. II, 320 (1926). — DEMEL, R.: Beitr. klin. Chir. 147, 66 (1929). — MARBURG, O.: Handb. norm. path. Physiol. 16, I, 493 (1930). — ASCHNER, B.: Handb. inn. Sekr. 2, 375 (1930). DOHRN, M.: Handb. Biochem. d. Menschen u. d. Tiere, 2. Aufl. Erg. Bd., S. 403 (1930) u. a.

<sup>2</sup> Siehe z. B. SAINTON, P., u. J. DAGNAN-BOUVERET: Nouv. iconograph. de la Salpêtrière 25, 171 (1912).



Symptomenbild gewisser Formen der Pubertas praecox, welches zuerst von v. FRANKL-HOCHWART<sup>1</sup> (1909) auf den Ausfall der Epiphysenfunktion durch Geschwulstbildung bezogen worden war, wurde 1910 ausführlich von PELLIZI<sup>2</sup> beschrieben und als „Macrogenitosomia praecox“ bezeichnet.

1910 gelang es EXNER und BOESE bei Kaninchen, 1912 FOÀ bei jungen Hähnen die Epiphyse zu entfernen. Die Ergebnisse der Exstirpationsversuche, welche seither auch bei anderen Tiergattungen durchgeführt worden sind, sind ebenso widersprechend wie die Resultate der Versuchsreihen, in denen unternommen wurde, die Funktion der Zirbeldrüse dadurch aufzuklären, daß Tieren Epiphysensubstanz oder daraus hergestellte Extrakte zugeführt wurden.

Auch in den letzten 10 Jahren, seit dem Erscheinen des kritischen Berichtes von KRABBE<sup>3</sup>, sind keine wichtigen physiologischen Befunde erhoben worden, welche als sichere Belege dafür gelten könnten, daß der Epiphyse eine innersekretorische Leistung zukommt. Insbesondere ist es nicht gelungen, trotz zahlreicher Experimente, den Beweis zu erbringen, daß die Epiphysenfunktion für die sexuelle Entwicklung von Bedeutung ist.

## II. Anatomie, Histologie und Entwicklungsgeschichte der Epiphyse<sup>4</sup>.

Die Epiphyse ist bei allen Warmblütern vorhanden; bei einigen Arten, z. B. bei den Walen und bei den Elephanten, ist sie nur wenig ausgebildet. Das Durchschnittsgewicht beträgt beim Hund 80 mg, beim Kaninchen 10 mg, bei der Ratte 2 mg<sup>5</sup>.

Die Zirbeldrüse des Menschen hat ungefähr ein Drittel der Größe der Hypophyse und wiegt im Durchschnitt 157 mg. Sie liegt über der Decke des Mittelhirns, unter dem Splenium Corporis callosi, zwischen den vorderen Hügeln der Vierhügelplatte.

Im zweiten Fetalmonat des Menschen bildet sich in der Decke des Diencephalon eine linsenförmige Ausbuchtung vor der Commissura posterior. Sie wird als Zirbelbucht bezeichnet. In der Wand der Zirbelbucht und in einem benachbarten Teil der Zwischenhirndecke kommt es zu einer Zellvermehrung. Die entstehende Zellmasse hängt einerseits mit der frontalen Seite der Zirbelbucht, andererseits mit der Zwischen-

<sup>1</sup> v. FRANKL-HOCHWART, L.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 37, 455 (1909). — Wien. med. Wschr. 1910, 506.

<sup>2</sup> PELLIZI, G. B.: Riv. ital. Neuropatol. 3, 193 (1910). — Neur. Zbl. 30, 870 (1911).

<sup>3</sup> KRABBE, K. H.: Endocrinol. 7, 379 (1923).

<sup>4</sup> BERBLINGER. — BENDA, C.: Handb. inn. Sekr. I, 1098 (1932).

<sup>5</sup> CUTORE nach BERBLINGER.

hirndecke zusammen. Schon im vierten Fetalmonat ist diese Zellmasse reichlich vascularisiert.

Im sechsten Monat der Fetalentwicklung beginnt ein Prozeß, welchen KRABBE als „Metamorphose“ bezeichnet hat. Die Gewebsmasse, welche aus dicht zusammengelagerten Zellen mit geringem Protoplasmaleib und chromatinreichem Kern besteht, ist bis zu dieser Zeit gleichmäßig dunkel. Jetzt treten helle Flecke auf. Die Ursache dieser Veränderung ist ein Auseandertreten der Zellkerne. Es kommt zustande durch Vergrößerung und Aufhellung des Protoplasmaleibes der Parenchymzellen. In der menschlichen Epiphyse sollen diese außerdem beginnen, Fortsätze zu bilden. Bei Tieren ist es bisher nicht gelungen, solche Fortsätze nachzuweisen.

Nach Abschluß der Entwicklung besteht die Zirbeldrüse des Menschen und des Warmblüters aus einem gleichmäßigen, drüsenähnlichen Parenchym, welches in der Hauptsache aus den Zirbel- oder Pinealzellen zusammengesetzt ist und in Form von Zellhaufen oder Pseudoalveolen in ein gefäßführendes Stützgewebe eingelagert ist. Die Stützsubstanz besteht aus Gliagewebe und Bindegewebe. Der Gehalt der Epiphyse an Gliagewebe entspricht etwa dem des Rückenmarkes. Nervenzellen sind gefunden worden. Markhaltige Nervenfasern sind selten, marklose sind reichlich vorhanden.

Die Pinealzellen haben einen hellen Kern, der wenig Chromatin enthält. Im Kern sind oft eigentümliche, homogene runde Einschlüsse zu finden, die sogenannten Kernkugeln. Sie können ihren Inhalt in das Zellplasma entleeren. Die Bedeutung dieses Vorganges, der als „Kernexkretion“ bezeichnet wird, ist nicht bekannt. Im Protoplasma der Zellen sind von verschiedenen Untersuchern Granula nachgewiesen worden. Im Parenchym der Epiphyse werden häufig amitotische Teilungen gefunden.

Auf Grund der anatomischen Untersuchungen an der menschlichen Zirbeldrüse, in welchen die Fortsatzbildung an den Pinealzellen nachgewiesen wurde, ist die Ansicht geäußert worden, daß die Pinealzellen sich von Neuroblasten ableiten.

Die Angabe einiger Autoren, daß regelmäßig schon im frühen Lebensalter Involutionerscheinungen auftreten, ist von anderen nicht bestätigt worden. Funktionstüchtiges Gewebe wurde in der menschlichen Epiphyse bis ins hohe Alter gefunden. Wenn Rückbildungserscheinungen auftreten, so äußern sie sich in einer Zunahme des Stützgewebes. Es wird derbfaserig und zeigt degenerative Veränderungen. Das Parenchym wird zellärmer, die Läppchenzeichnung verschwindet, häufig bilden sich Cysten.

Nicht selten finden sich schon in den Epiphysen von Kindern anorganische Ablagerungen (Hirnsand, Acervulus), welche vorwiegend aus

Calciumcarbonat, Calciumphosphat und Magnesiumphosphat bestehen. Sie bekommen eine maulbeerförmige Gestalt und erreichen Hirse- bis Hanfkorngroße<sup>1</sup>. Warum sie in der Epiphyse auftreten, ist unbekannt.

Bei einem Teil der niederen Wirbeltiere, z. B. bei Amphioxus, bei den Torpedonen und bei Krokodilen soll die Epiphyse fehlen. Bei anderen verläuft die Entwicklung der Epiphysenanlage in einer ganz anderen Richtung wie bei den Warmblütern.

Bei den Selachiern, Teleostiern und Ganoiden, besonders aber bei den Reptilien, wächst die Anlage bedeutend in die Länge. Sie durchbricht die Schädeldecke im Scheitelbein und gelangt mit ihrem bläschenförmigen Endteile bis unter die Epidermis. Dieses „Parietalorgan“ hat Ähnlichkeit mit dem unpaaren Auge einiger wirbelloser Tiere und wird auch Parietalauge genannt. Über seine Funktion ist nichts Näheres bekannt. Es wird vermutet, daß es für die Anpassung der Tiere an den Wechsel von Licht und Wärme von Bedeutung ist.

### III. Erkrankungen des Menschen mit Veränderungen an der Epiphyse<sup>2</sup>.

Von den Erkrankungen des Menschen, welche mit anatomischen und funktionellen Veränderungen der Epiphyse in Zusammenhang gebracht werden, sind nur die Fälle von vorzeitiger Geschlechtsreife bei Geschwülsten der Zirbeldrüse zu erwähnen.

Diese epiphysären Formen der Pubertas praecox oder der „Macrogenitosomia praecox“ sind nur bei Knaben festgestellt worden. Sie unterscheiden sich nicht von Formen der sexuellen Frühreife durch Veränderungen an anderen Stellen des Organismus.

Schon im Alter von wenigen Jahren kann eine starke Entwicklung der Geschlechtsorgane beginnen. Spermienbildung setzt ein; Erektionen und Samenergüsse können auftreten. Die sekundären Geschlechtsmerkmale, Behaarung und Stimmwechsel, erscheinen vorzeitig. Das Körperwachstum verläuft erheblich rascher als bei gleichaltrigen Knaben. Die Körperproportionen können ähnlich werden wie beim Erwachsenen. Auch die geistigen Fähigkeiten sollen sich rascher entwickeln.

Unter der verhältnismäßig geringen Zahl der beschriebenen Fälle, in welchen durch die anatomische Untersuchung Ursachen außerhalb der Epiphysengegend für das Auftreten der Pubertas praecox ausgeschlossen worden sind, sind auffällig häufig Teratome gefunden worden.

Es ist angenommen worden, daß die Zerstörung des Zirbelparenchyms durch die Geschwulst die Veränderung der sexuellen Entwicklung veranlaßt. Aber es ist nicht in jedem Falle, in welchem z. B. ein Teratom

<sup>1</sup> Siehe z. B. LIGNAC, G. O. E.: Beitr. path. Anat. 73, 366 (1925).

<sup>2</sup> KRABBE, K. H.: Endocrinol. 7, 379 (1923) (Lit.). — BERBLINGER, W.: Erg. Med. 14, 245 (1930). (Lit.). — MARBURG, O.: Handb. norm. path. Physiol. XVI. 1, 493 (1930) (Lit.). — BENDA (Lit.).

der Epiphysengegend mit der Pubertas praecox zusammengetroffen war, eine so weitgehende Zerstörung der Epiphyse nachgewiesen worden, daß eine Aufhebung oder auch nur eine Herabsetzung der Funktion notwendig angenommen werden müßte. In einem Teil dieser Fälle ist allerdings trotz des vorhandenen Teratoms eine Pubertas praecox tatsächlich auch nicht aufgetreten.

Auf Grund anatomischer Befunde wurde von verschiedener Seite die Möglichkeit erörtert, daß auch andere Prozesse, welche zur Epiphysenatrophie führen, das Erscheinen der vorzeitigen Geschlechtsreife oder eine stärkere Ausbildung der Geschlechtsorgane zur Folge haben könnten.

Auf der anderen Seite sind aber sichere Fälle von Pubertas praecox bekannt, bei welchen ein Pinealom, d. h. eine Zunahme des Epiphysenparenchyms, bestanden hatte. Außerdem sind Fälle von Pubertas praecox bei Knaben beschrieben worden, bei welchen Tumoren im Bereich des dritten Ventrikels gefunden worden sind, und bei denen keine Veränderung an der Epiphyse nachgewiesen werden konnte<sup>1</sup>.

Aus allem, was bisher bekannt geworden ist, über das Zusammentreffen von anatomischen Veränderungen in der Epiphysengegend mit dem klinischen Bilde der Pubertas praecox bei Knaben, ist eine kausale Beziehung zwischen der Funktion der Epiphyse und der sexuellen Entwicklung nicht abzuleiten.

#### IV. Folgen der Epiphysenentfernung<sup>2</sup>.

##### a) Kaltblüter.

Nach der Zerstörung der Epiphysengegend durch Kauterisation bei Kaulquappen von *Rana temporaria* überlebten von 350 Tieren 30 länger als 8 Tage. Sie zeigten zu dieser Zeit keine Unterschiede gegenüber den Kontrolltieren. Nur 9 lebten länger als zwei Wochen. Einige Tiere entwickelten sich rascher, die Metamorphose begann früher, aber keines der operierten Tiere vollendete die Metamorphose. Bei den meisten trat vor dem Tode ein Ödem auf<sup>3</sup>. HOSKINS u. HOSKINS<sup>4</sup> entfernten die Epiphyse bei 70 jungen Kaulquappen von *Rana sylvatica*; diese wuchsen normal; die Zirbeldrüse regenerierte teilweise oder vollständig.

<sup>1</sup> SCHMALZ, A.: Zieglers Beitr. path. Anat. **73**, 168 (1925). — HORRAX, G., u. P. BAILEY: Arch. of Neur. **19** 394 (1928) (Fall 3.). — SCHMID, C.: Diss. Basel 1929.

<sup>2</sup> Über die Technik der Operation siehe: FOÀ, C.: Pathologica **4**, 90 (1912). — Arch. ital. de Biol. (Pisa) **57**, 233 (1912). — DANDY, W. E.: Surg. etc. **33**, 113 (1921). — HORRAX. — KOLMER, W. u. R. LÖWY: Pflügers Arch. **196**, 1 (1922). — KOLMER, W.: In Abderhalden Handb. biol. Arb. Meth. Abt. V, Teil 3 B, S. 177 (1924).

<sup>3</sup> ADLER, L.: Arch. Entw.mechan. **40**, 18 (1914).

<sup>4</sup> HOSKINS, E. R., u. M. M. HOSKINS: Anat. Rec. **16**, 151 (1919).

## b) Vögel.

FOÀ<sup>1</sup> sah bei jungen Hähnen und Hühnern, denen er im Alter von 3—5 Wochen die Epiphyse entfernt hatte, innerhalb der ersten 2—3 Monate eine Verzögerung des Wachstums; später wuchsen die Hähne stärker als die Kontrolltiere, während im Wachstumsverlauf der Hennen kein Unterschied gegenüber nicht operierten Hühnchen bestand. Diese Befunde wurden nur von einem Teil der Nachuntersucher bestätigt<sup>2</sup>, andere vermißten jeden Einfluß der Operation<sup>3</sup>. BADERTSCHER exstirpierte die Epiphyse bei Kücken wenige Tage nach dem Ausschlüpfen und tötete die Vögel nach halb- bis dreivierteljähriger Beobachtung; weder bei den Hähnen noch bei den Hennen konnte ein Unterschied im Wachstumsverlauf beim Vergleich mit den normalen Vögeln gefunden werden.

## c) Säugetiere.

Nach Entfernung der Epiphyse bei jungen männlichen Ratten hatte FOÀ<sup>4</sup> gefunden, daß die somatische Entwicklung vorübergehend rascher verlaufen war als bei normalen Tieren. Ähnliche Feststellungen hatte SARTESCHI<sup>5</sup> bei jungen Hunden gemacht.

Durch andere Untersuchungen<sup>6</sup> konnten diese Angaben nicht bestätigt werden. Die Epiphysectomie hatte bei jungen Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden keinen fördernden Einfluß auf Körperentwicklung, Gewichtszunahme und Wachstum.

Bei jungen Widdern<sup>7</sup> nahm das Körpergewicht innerhalb von 5 Monaten nach der Operation um  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{3}$  weniger zu als bei normalen

<sup>1</sup> FOÀ, C.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 57, 233 (1912); 61, 79 (1914). — Atti Reale Accad. Sci. 49, 859 (1914). — Boll. Soc. ital. Biol. sper. 3, 385 (1928). — Arch. di Sci. biol. 12, 306 (1928).

<sup>2</sup> URECHIA, C. I., u. C. GRIGORIU: C. r. Soc. Biol. Paris 87, 8151 (1922). — IZAWA, Y.: Amer. J. med. Sci. 166, 185 (1923). — YOKOH, A.: Z. exper. Med. 55, 349 (1927).

<sup>3</sup> CRISTEA, G.: Nach Zbl. inn. Med. 34, 819 (1913). — BADERTSCHER, J. A.: Anat. Rec. 28, 177 (1924).

<sup>4</sup> FOÀ 1914.

<sup>5</sup> SARTESCHI, U.: Fol. Neurobiol. 4, 675 (1910). — Pathologica 5, 707 (1913).

<sup>6</sup> Ratte: KOLMER, W., u. R. Löwy: Pflügers Arch. 196, 1 (1922). — HOFMANN, E.: Ebenda 209, 685 (1925). — VECCHI, G.: Arch. Sci. Med. 56, 309 (1932). — S. a. RENTON, A. D., u. H. W. RUSBRIDGE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 766 (1933). — Kaninchen: SARTESCHI 1910. — EXNER, A., u. J. BOESE: Neur. Zbl. 29, 754 (1910). — Zbl. Chir. 107, 182 (1910). — Münch. med. Wschr. 1911, 154. — Meerschweinchen: HORRAX, G.: Arch. int. Med. 17, 607 (1916). — Hund: DANDY, W. E.: J. of exper. Med. 12, 237 (1915).

<sup>7</sup> DEMEL, R.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 40, 302 (1927/28). — Beitr. klin. Chir. 147, 66 (1929). — Zbl. Chir. 56, 1695 (1929). — Arb. neur. Inst. Wien 30, 13 (1927—1929).

Tieren. Die operierten Tiere blieben kleiner. Die Ausbildung der Hörner, der Klauen und der Haare zeigte erhebliche Störungen. Die Hörner blieben weich und klein; das Fell war weniger dicht als bei den Kontrolltieren.

Erwachsene Hunde<sup>1</sup> überlebten die Exstirpation der Zirbeldrüse, ohne daß Veränderungen ihres physischen oder psychischen Verhaltens auftraten.

## V. Wirkung der Zufuhr von Epiphyse.

### a) Einzellige Organismen.

Nach Zusatz von Epiphysenextrakt zu einem Heuaufguß, welcher eine Kultur von *Paramecium caudatum* enthielt, nahmen die Teilungen der *Paramecien* auf mehr als das Doppelte zu<sup>2</sup>. Andere Untersucher sahen dagegen keine sichere Wirkung<sup>3</sup>.

### b) Kaltblüter.

Durch Epiphysenverfütterung bei Kaulquappen wurde z. T. Verzögerung der Metamorphose<sup>4</sup> und Wachstumssteigerung<sup>5</sup> hervorgerufen. In anderen Versuchen<sup>6</sup> verursachte die Implantation oder die länger-dauernde Zufuhr von Epiphyse oder von Epiphysenextrakten bei Anurenlarven eine Metamorphosebeschleunigung.

Die wachstumswirksamen Stoffe waren in Aceton unlöslich<sup>7</sup>.

Verfütterung von Acetonextrakten hatte bei Kaulquappen keine Wachstumswirkung, verursachte aber eine starke Zusammenziehung der Hautmelanophoren<sup>8</sup>. Die Kaulquappen wurden hell, auch wenn sie auf dunklem Grunde gehalten wurden. Nach der Metamorphose waren diese Extrakte, sowohl wenn sie verfüttert wurden, als auch wenn sie intraperitoneal injiziert wurden, wirkungslos. DIETEL<sup>9</sup> sah nach Epiphysenextrakten eine geringe Dunkelfärbung beim Frosch auftreten. Bei *Axolotln*<sup>10</sup> hatte die Verfütterung von Zirbeldrüse keinen Einfluß auf die Melanophoren.

<sup>1</sup> BIEDL, A.: Inn. Sekr., 3. Aufl., II. Teil, S. 194 (1916). — DANDY.

<sup>2</sup> MC CORD, C. P.: Trans. amer. gynec. Soc. **42**, 41 (1917). — Endocr. a. Metab. **2**, 17 (1922).

<sup>3</sup> WOODRUFF, L. L., u. W. W. SWINGLE: Amer. J. Physiol. **69**, 1 (1924).

<sup>4</sup> ADLER. — MC CORD, C. P.: Surg. etc. **25**, 250 (1917).

<sup>5</sup> MC CORD. — ROMEIS, B.: Naturwiss. **8**, 860 (1920). — GROEBBELS, E., u. E. KUHN: Z. Biol. **78**, 1 (1923).

<sup>6</sup> ADDAIR, J., u. F. E. CHIDESTER: Endocrinol. **12**, 791 (1928). — HÖLLDOBLER, K.: Arch. Entw.medch. **107**, 605 (1926). — S. auch GROEBBELS u. KUHN.

<sup>7</sup> MC CORD, C. P., u. F. P. ALLEN: J. of exper. Zool. **23**, 207 (1917).

<sup>8</sup> MC CORD u. ALLEN. — ATWELL, W. I.: Endocrinol. **5**, 221 (1921).

<sup>9</sup> DIETEL, F. G.: Arch. f. exper. Path. **170**, 417 (1933).

<sup>10</sup> HOGBEN, L. T.: The pigmentary effector system. Edinburgh u. Lond. **1924**, 55.

## c) Warmblüter.

Es sind zahlreiche Versuche unternommen worden, um mit Extrakten der Epiphyse nach einer für diese charakteristischen Reaktion im Organismus des Warmblüters zu suchen.

Die Auszüge wurden auf verschiedenartige Weise hergestellt: Z. B. mit Wasser, Kochsalzlösung, verdünnter Salzsäure, verdünnter Alkalilösung, Glycerin, Alkohol, Petroläther<sup>1</sup>, Aceton und anderen Lösungsmitteln.

Im akuten Versuche wurden die Extrakte meist auf ihre Kreislaufwirkung untersucht<sup>2</sup>.

Bei lactierenden Katzen und bei Ziegen soll die Milchsekretion<sup>3</sup> angeregt werden. Auch auf den Liquordruck<sup>4</sup> sollen Epiphysenextrakte eine Wirkung haben.

Einheitliche Resultate sind bei der wechselnden Zusammensetzung der Epiphysenauszüge nicht zu erwarten. Ihre mannigfaltigen Wirkungen unterscheiden sich nicht von jenen, welche auch mit den Extrakten anderer Organe zu erhalten sind. Es ist überflüssig, auf die widersprechenden Befunde einzugehen, da sie zur Aufklärung der Funktion der Zirbeldrüse nichts beitragen können.

In älteren Versuchen<sup>5</sup> konnte bei jungen Vögeln durch *länger dauernde* Verfütterung von Zirbeldrüsensubstanz eine beschleunigte Entwicklung (gesteigertes Wachstum, Fettmast, sexuelle Frühreife) hervorgerufen werden. KOZELKA<sup>6</sup> hat infantilen männlichen Kücken Epiphysen von erwachsenen Vögeln wiederholt implantiert (z. B. 14 Implantate innerhalb 28 Tagen und 25 innerhalb 44 Tagen) und halberwachsenen

<sup>1</sup> S. a. FENGER, F.: J. amer. med. Assoc. **67**, 1836 (1916).

<sup>2</sup> HOWELL, W. H.: J. of exper. Med. **3**, 245 (1898). — v. CYON, E.: Pflügers Arch. **98**, 327 (1903). — C. r. Acad. Sci. Paris **144**, 868 (1907). — DIXON, W. E., u. W. D. HALLIBURTON: Quart. J. exper. Physiol. **2**, 283 (1909). — J. of Physiol. **40**, XXX (1910). — JORDAN, H. E., u. J. A. E. EYSTER: Amer. J. Physiol. **27**, XXIII, 1910/II; **29**, 115 (1911). — OTT, J., u. J. C. SCOTT: Month. Cycl. Med. Bull. **1911**, 540; **1912**, 207. — CUSHING, H.: The pituitary body and its disorders, Philadelphia 1912, — DANA, C. L., u. W. N. BERKELEY: Med. Rec. **83**, 835 (1913). — FRAENKEL, L.: Münch. med. Wschr. **1914**, 2026. — DEL PRIORE, N.: Arch. ital de Biol. (Pisa) **63**, 122 (1915). — HORRAX, G.: Arch. int. Med. **17**, 607 (1916). — BERKELEY, W. N.: Med. Rec. **85**, 513 (1917). — BATELLI, F., u. L. STERN: C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 755 (1922). — SPIEGEL, E. A., u. S. SAITO: Arb. neur. Inst. Wien **25**, 247 (1927).

<sup>3</sup> MACKENZIE, K.: Quart. J. exper. Physiol. **4**, 305 (1911). — OTT u. SCOTT. — Siehe auch SCHÄFFER, E. A., u. K. MACKENZIE: Proc. roy. Soc. Lond. Ser. B. **84**, 16 (1912). — HOFSTÄTTER, R.: Mschr. Geburtsh. **45**, 220 (1917).

<sup>4</sup> HOFF, H.: Arb. neur. Inst. Wien **24**, 397 (1923). — HORRAX. — Siehe dagegen: DIXON u. HALLIBURTON.

<sup>5</sup> KIDD, L. J.: Brit. med. J. **2**, 2002 (1910). — HORRAX, G.: Arch. int. Med. **17**, 627 (1916).

<sup>6</sup> KOZELKA, A. W.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 842 (1933).

Hennen und Hähnen die Epiphysen von infantilen Vögeln wiederholt eingepflanzt (z. B. 27 Implantate im Alter zwischen 40 und 100 Tagen nach dem Ausschlüpfen). Die Implantate wurden rasch resorbiert. Eine Veränderung des Wachstumsverlaufes und der somatischen Entwicklung gegenüber unbehandelten Tieren trat nicht auf.

Junge Ratten, welche lange Zeit mit Epiphysensubstanz gefüttert worden waren, unterschieden sich nicht von den Kontrolltieren<sup>1</sup>. Dagegen sollen junge Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde bei fortgesetzter Fütterung rascher gewachsen sein und im Beginn der Fütterung eine stärkere Gewichtszunahme gezeigt haben als Tiere, welche keine Epiphyse erhalten hatten. Jedoch wurden die ausgewachsenen Tiere nicht größer als unbehandelte<sup>2</sup>. Während DANA u. Mitarb. auch bei Verfütterung von Zirbeldrüsen des Ochsens eine Wirkung feststellen konnten, hat Mc CORD angegeben, daß eine Gewichtszunahme der Meerschweinchen gegenüber den Kontrollen nur bei Verwendung von Kälber-Epiphysen zu finden war, nicht dagegen, wenn Zirbeldrüse des ausgewachsenen Rindes verfüttert worden war.

Wochenlang fortgesetzte intraperitoneale oder subcutane Injektionen von Epiphysenextrakten sollen bei jungen Ratten, Meerschweinchen und Katzen ebenfalls zu einer stärkeren Gewichtszunahme Anlaß geben<sup>3</sup>. McCORD beobachtete z. B. im Verlauf von 6 Wochen bei mit wässrigen Extrakten behandelten Meerschweinchen eine Gewichtszunahme, welche um 26% größer war als bei den Kontrolltieren.

Dagegen fand DEL PRIORE<sup>4</sup> bei jungen Kaninchen, welchen er jeden fünften Tag Glycerinextrakt der Epiphyse injizierte, eine deutliche Verzögerung der somatischen Entwicklung, während die mit entsprechenden Mengen des Extraktionsmittels behandelten Tiere keine Unterschiede gegenüber den Kontrollen aufwiesen. Bei jungen Mäusen<sup>5</sup>, denen wässrige neutrale, alkalische oder saure Extrakte aus Rinderzirbeldrüse subcutan injiziert wurden, konnte innerhalb 3—4 Wochen keine Wirkung auf das Wachstum festgestellt werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß durch langdauernde Zufuhr von Epiphysensubstanz oder von Epiphysenextrakten in einem Teil der durchgeführten Untersuchungen eine Wachstumswirkung erzielt

<sup>1</sup> HOSKINS, E. R.: J. of Zool. 21, 295 (1916). — Anat. Rec. 10, Proc. 199 (1916). — SISSON, W. R., u. J. M. T. FINNEY: J. of exper. Med. 31, 335 (1920).

<sup>2</sup> DANA, C. L., u. Mitarb.: Med. Rec. 83, 835 (1913). — Month. Cycl. prakt. Med. 28, 78 (1914). — BERKELEY. — Mc CORD, C. P.: J. amer. med. Assoc. 63, 232 (1914); 65, 517 (1915).

<sup>3</sup> DANA u. Mitarb. — GODDARD u. CORNELL nach HORRAX, G.: Arch. int. Med. 17, 607 (1916). — BERKELEY.

<sup>4</sup> DEL PRIORE, N.: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 63, 122 (1915).

<sup>5</sup> WEINBERG, S. J., u. A. F. DOYLE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 322 (1930). — Derselbe u. R. V. FLETCHER: Ebenda 28, 323 (1930).



werden konnte. Die Resultate der Versuche an Warmblütern sind wahrscheinlich deshalb so widersprechend, weil nicht immer genügend auf die Art und die Zusammensetzung der Nahrung der Versuchstiere geachtet worden ist. Für eine spezifische Wirksamkeit sprechen diese Versuchsergebnisse nicht; ähnliche Befunde sind bei der Untersuchung der Thymusfunktion erhoben worden. (Siehe S. 459.)

## VI. Wechselbeziehungen zwischen der Epiphyse und innersekretorischen Organen.

### a) Keimdrüsen.

Die Ergebnisse der älteren Untersuchungen über die Folgen der Zirbeldrüsenexstirpation und der Zufuhr von Zirbeldrüsensubstanz oder von Extrakten auf die weiblichen und männlichen Keimdrüsen sind im Band I dieses Werkes S. 55 und S. 84 abgehandelt worden.

Nach DEL CASTILLO<sup>1</sup> war die Epiphysektomie bei der Ratte ohne Einfluß auf den Eintritt der Pubertät und auf den Verlauf der Brunstzyklen. In neueren Versuchen an Ratten, welchen im Alter zwischen 7 und 60 Tagen die Epiphyse exstirpiert worden war, fand VECCHI<sup>2</sup> bei den weiblichen Tieren eine stärkere Ausbildung des Uterus; die Geschlechtstätigkeit setzte verzögert ein; bei den männlichen Ratten war ein Unterschied gegenüber den normalen Tieren nicht nachzuweisen. IZAWA<sup>3</sup> hatte bei 20 Tage alten Ratten die Epiphyse entfernt und — 2 Monate später — eine Vergrößerung der Hoden gegenüber den Kontrolltieren festgestellt. RENTON und RUSBRIDGE<sup>4</sup> führten die Operation bei 26 Tage alten Tieren durch und töteten die Tiere nach 340 Tagen. Größe und Gewicht der Geschlechtsdrüsen der männlichen und weiblichen Tiere zeigten keine Abweichung von der Norm.

Wiederholte Epiphysenimplantation bei männlichen und weiblichen Kücken<sup>5</sup> war ohne Einfluß auf die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale. Die Annahme<sup>6</sup>, daß der sexuelle Uniformismus der Perlhühner auf einer Hyperfunktion der Epiphyse beruhe, ist nicht begründet.

Das Hodengewicht wachsender Mäuse<sup>7</sup> entsprach nach 3 Wochen lang fortgesetzter Injektion mit wässrigen Extrakten aus Kälber-

<sup>1</sup> DEL CASTILLO, E. B.: Rev. Soc. argent. Biol. 4, 204 (1928).

<sup>2</sup> VECCHI, G.: Arch. Sci. med. 56, 309 (1932).

<sup>3</sup> IZAWA: Bd. I, S. 84, Note 2.

<sup>4</sup> RENTON, A. D., u. H. W. RUSBRIDGE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 766 (1933).

<sup>5</sup> KOZELKA.

<sup>6</sup> ZAHALKA, J.: Nach Ber. Biol. 23, 432 (1933). — KŘÍŽENECKÝ, J.: Ebenda S. 432.

<sup>7</sup> WEINBERG, S. J., u. R. V. FLETCHER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 323 (1930).

epiphyse dem der unbehandelten Kontrolltiere. Bei der kastrierten weißen Maus soll durch Epiphysenextrakte Oestrus<sup>1</sup> ausgelöst werden können.

Nach einigen Autoren<sup>2</sup> zeigt die Zirbeldrüse junger, vor der Geschlechtsreife kastrierter Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunde und Rinder starke Formveränderung und Atrophie. Andere<sup>3</sup> konnten dagegen bei kastrierten Hähnen, Kaninchen, Ziegen, Schweinen und Rindern keine Veränderung finden; PELLEGRINI<sup>4</sup> fand nach der Kastration bei jungen und bei geschlechtsreifen Katzen eine vorübergehende Hypertrophie.

Die Epiphyse der brünstigen Hündin soll sich histologisch von der des nichtbrünstigen Tieres durch Veränderung an den Kernen und am Plasma der Pinealzellen unterscheiden<sup>5</sup>.

Während der Schwangerschaft soll sich die Gestalt und der histologische Aufbau der Epiphyse verändern<sup>6</sup>. Solche Befunde konnten aber nicht regelmäßig erhoben werden<sup>7</sup>.

Bei epiphysenlosen Meerschweinchen und Kaninchen trat Schwangerschaft auf<sup>8</sup>.

*Auch durch die neueren Versuche ist es nicht gelungen, mit Sicherheit nachzuweisen, daß eine Beziehung zwischen der Epiphysenfunktion und der Entwicklung und Funktion der Geschlechtsdrüsen besteht.*

#### b) Hypophyse.

Nach Kauterisation der Epiphysengegend bei Kaulquappen war an der Hypophyse keine Veränderung festzustellen<sup>9</sup>.

Bei Hähnen hatte die Epiphysektomie eine Vergrößerung der Hypophyse zur Folge. Sie war bei epiphysenlosen Vögeln 2—3mal so groß wie bei den Kontrollen; im Vorderlappen war die Zahl der eosinophilen

<sup>1</sup> SILBERSTEIN, F., u. P. ENGEL: Klin. Wschr. 1933, 908. — Siehe dagegen Bd. I, S. 55, Note 5.

<sup>2</sup> ASCHNER, B.: Zbl. ges. Gynäk. 1, 774 (1913). — Prakt. Erg. Geburtsh. 7, 47 (1916). — BIACH, P., u. E. HULLES: Wien. klin. Wschr. 1912, 373. — ANDRIANI, S.: Riv. Pat. nerv. 30, 313 (1925). — VERCELLANA, G.: Nach Kongr. Zbl. inn. Med. 70, 571 (1933).

<sup>3</sup> SARTESCHI, U.: Fol. Neurol. 4, 675 (1910). — KOLMER u. LÖWY.

<sup>4</sup> PELLEGRINI, B.: Arch. Sci. med. 38, 121 (1914).

<sup>5</sup> DESOGUS, V.: Rev. Neur. 34, 362 (1927).

<sup>6</sup> ASCHNER, B.: Zbl. ges. Gynäk. 1, 774 (1913). — Prakt. Erg. Geburtsh. 7, 72 (1917). — Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes, Wiesbaden 1918. — Handb. inn. Sekr. 2, 375 (1930). — EUFINGER, H., u. H. UHING: Arch. Gynäk. 151, 168 (1932).

<sup>7</sup> BERBLINGER, W.: Handb. spez. path. Anat. Hist. 8, 750 (1926). — DECIO, C.: Riv. ital. Ginec. 3, 761 (1925). — BRANDENBURG, E.: Endokrinol. 4, 81 (1929).

<sup>8</sup> CLEMENTE, G.: Endocrinologia 2, 44 (1923). — HORRAX.

<sup>9</sup> ADLER.

Zellen vermehrt<sup>1</sup>. Bei jungen Hähnen hypertrophierte die Hypophyse besonders stark, wenn gleichzeitig Hoden und Zirbeldrüse entfernt worden waren. Das Gewicht des Vorderlappens stieg auf das Mehrfache an. Bei der histologischen Untersuchung wurde auch in diesen Versuchen eine starke Vermehrung der acidophilen Zellen des Vorderlappens gefunden<sup>2</sup>.

Ein Jahr nach der Zirbeldrüsenentfernung bei jungen Widdern<sup>3</sup> zeigten Gewicht und Struktur der Hypophyse keine Besonderheiten; nur in einem Falle wurde im Vorderlappen eine Vermehrung der eosinophilen Zellen festgestellt. Auch bei der Ratte<sup>4</sup> war ein Jahr nach der Epiphysektomie keine Vergrößerung der Hypophyse nachzuweisen.

Nach Injektionen von Zirbeldrüsenextrakt wurde bei der Ratte<sup>5</sup> eine Zunahme der eosinophilen Zellen im Vorderlappen der Hypophyse gefunden. Außer der Vermehrung dieser Zellart soll bei Kaninchen<sup>6</sup> auch eine Veränderung des Golgiapparates der Zellen des Hypophysenvorderlappens durch Einspritzungen von Epiphysenextrakt verursacht werden.

### c) Schilddrüse.

Anhaltspunkte für Wechselbeziehungen zwischen der Epiphyse und der Schilddrüse bestehen kaum.

Bei epiphysenlosen Kaulquappen zeigt die Schilddrüse keine Besonderheiten<sup>7</sup>. Die Entwicklung der Epiphyse bei Anurenlarven wird durch die Entfernung der Schilddrüsenanlage nicht beeinflusst<sup>8</sup>.

Bei jungen Hähnen<sup>9</sup>, Ratten<sup>10</sup>, Hunden<sup>11</sup> und Widdern<sup>12</sup> hat die Exstirpation der Zirbeldrüse keinen Einfluß auf Entwicklung und Struktur der Schilddrüse.

Die Thyreoidektomie beim Tier und die Athyreose beim Menschen haben oft keine Epiphysenveränderungen zur Folge; bei jugendlichen Tieren wurde Atrophie beobachtet<sup>13</sup>. Bei Morbus Basedow ist die Epiphyse normal.

<sup>1</sup> URECHIA, C. I., u. C. GRIGORIU: C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 815 (1922).

<sup>2</sup> YOKOH, A.: Z. exper. Med. **55**, 349 (1927).

<sup>3</sup> DEMEL, R.: Arb. neurol. Inst. Wien **30**, 13 (1927—29).

<sup>4</sup> RENTON u. RUSBRIDGE.

<sup>5</sup> HOHLWEG, W., u. M. DOHRN: Naturwiss. **17**, 920 (1929).

<sup>6</sup> MAEDA, M.: Nach Ber. Biol. **72**, 519 (1933).

<sup>7</sup> ADLER. — SCHULZE, W.: Arch. Entw.mechan. **52**, 232 (1923).

<sup>8</sup> SCHULZE, W.: Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **101**, 338 (1924).

<sup>9</sup> FOÀ.

<sup>10</sup> AKIYAMA, S.: Fol. endocrin. jap. **3**, 43 (1927). — RENTON u. RUSBRIDGE.

<sup>11</sup> WEGELIN, C.: Handb. spez. path. Anat. Hist. **8**, 389 (1926). — DANDY, W. E.: J. of exper. Med. **22**, 237 (1915).

<sup>12</sup> DEMEL, R.: Arb. neurol. Inst. Wien **30**, 13 (1927—29).

<sup>13</sup> WEGELIN, a. a. O. 358. — BERBLINGER, W.: Ebenda 750. — siehe auch TRAUTMANN, A.: Z. Neur. **94**, 742 (1925).

## d) Inselzellen des Pankreas.

Bei jungen Widdern hat die Epiphysenentfernung keinen Einfluß auf den histologischen Bau der Inselzellen<sup>1</sup>.

Nach der Pankreasexstirpation bei Katzen wurden atrophische Veränderungen an der Epiphyse gefunden<sup>2</sup>.

## e) Thymus.

Nach FOÀ sind die Thymusdrüsen zirbelloser Hähne etwas leichter als die der Kontrolltiere. Beim Hahn, welchem Hoden und Epiphyse gleichzeitig entfernt worden waren, soll der Funktionszustand des Thymus länger erhalten bleiben<sup>3</sup>.

Nach VECCHI wird die Entwicklung des Thymus bei jungen männlichen Ratten durch die Epiphysektomie gehemmt.

Thymusexstirpation soll bei Katzen zu atrophischen Veränderungen der Epiphyse führen<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> DEMEL.

<sup>2</sup> KRAUS, E. J.: Beitr. path. Anat. **68**, 258 (1921).

<sup>3</sup> YOKOH.

<sup>4</sup> LINDEBERG, W.: Nach Ber. Physiol. **30**, 769 (1925).

## Sachverzeichnis.

- Acetaldehydbildung bei Autolyse nach Insulin 378.  
— nach Thyroxin 135.  
Acetonkörper siehe Ketokörper.  
Acetonverbrennung nach Insulin 403.  
Acetonitril, Giftigkeit nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr 158.  
— auf Schilddrüsenstruktur u. -funktion 194.  
Acetonitrilempfindlichkeit nach Schilddrüsenentfernung 64.  
Acetonitrilreaktion 36.  
— und Antithyreoidin 66.  
— u. Außentemperatur 179.  
— nach Basedow-Blut 53.  
— nach Blut von schilddrüsenlosen Tieren 65.  
— nach Blut bei Zufuhr von Hypophysenvorderlappen 205.  
— Ernährung auf 176.  
— nach Jodthyrin 18.  
— nach Jodthyreoglobulin 17.  
— nach jodreicher Schilddrüse 31.  
— nach Sympathicusreiz 12.  
Acetonitrilresistenz nach Hypophysenvorderlappen 206.  
— nach Jodzufuhr 188.  
Acetylcholin auf Metamorphose 98.  
— Wirkung nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr 143.  
n-Acetyl-Thyroxin 44.  
Acidose bei parathyreoprive Tetanie 255.  
— auf parathyreoprive Tetanie 263.  
Aderlaß, Blutverdünnung nach, bei Thyreidektomie 149.  
— auf parathyreoprive Tetanie 264.  
Adrenalin im Blut bei Morbus Basedow 52.  
— auf Blutzirkulation in Pankreasinseln 427.  
— auf Eiweißspeicherung in Leber 128.  
— Gefäßwirkung, Basedowblut auf 54.  
— auf Hormonabgabe aus den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse 426.  
Adrenalin Hyperglykämie nach Pankreasentfernung 425, 426.  
Adrenalin-Insulin, Antagonismus 426 ff.  
— auf Insulinempfindlichkeit 367.  
— auf Jodausschüttung der Schilddrüse 32.  
— auf Kohlehydratstoffwechsel nach Pankreasentfernung 425 ff.  
— auf Metamorphose 221.  
— auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 193, 220, 221.  
— Stoffwechselwirkung u. Schilddrüse 221.  
— Wirkung nach Schilddrüsenentfernung 218, 219.  
— Wirkung auf Kreislauf nach Schilddrüsenhormonzufuhr 143.  
— — nach Schilddrüsenentfernung 138, 143.  
Adrenalinabgabe bei Hypoglykämie 386, 427, 428.  
— nach Röntgenstrahlenwirkung 423.  
— nach Schilddrüsenhormonzufuhr 219.  
Adrenalinempfindlichkeit bei Morbus Basedow und Hyperthyreose 51, 220.  
— nach Schilddrüsenhormonzufuhr 219 ff.  
Adrenalingehalt im Blut bei experimentellem Pankreasdiabetes 429.  
— der Nebennieren bei experimentellem Pankreasdiabetes 429.  
Adrenalinglykosurie nach Nebenschilddrüsenentfernung 248.  
Aethylalkohol auf Metamorphose 98.  
Akromegalie u. Inselzellen der Bauchspeicheldrüse 440.  
Alanin auf Insulinkrämpfe 362.  
Alkalireserve nach Schilddrüsenhormonzufuhr 155.  
Alkalizufuhr auf parathyreoprive Tetanie 263.  
Alkaloide auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 192, 193.  
Alkoholverbrennung nach Insulin 403.  
Ameisensäure, Verbrennung nach Insulin 403.  
Aminosäuren - Ausscheidung nach Pankreasentfernung 326.

- Aminosäuren im Blut bei experimentellen Pankreasdiabetes 326.  
 — — nach Insulin 397, 398.  
 — im Harn nach Schilddrüsenhormonzufuhr 129.  
 — Zuckerbildung aus —, bei Pankreasdiabetes 325.
- Ammoniak im Harn bei parathyreopriven Tetanie 255.  
 — — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 127, 128.
- Ammoniumchloridzufuhr auf parathyreopriven Tetanie 263.
- Ammoniumgehalt im Blut nach Nebenschilddrüsenentfernung 252, 253.
- Ammoniumsalze, Ausscheidung bei Diabetes des Menschen 305.  
 — — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 156.
- Anaphylaktischer Schock nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 161.
- Anorexie bei Vitamin B-Mangel, Schilddrüsenhormonzufuhr auf 161.  
 — und Nebenschilddrüsenentfernung bei Phosphatzufuhr 265.
- Antikörperbildung nach Schilddrüsenentfernung 116.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 116.
- Antithyreoidin 65 ff.  
 — auf Acetonitrilreaktion 66.  
 — auf Gasstoffwechsel 68.  
 — auf Metamorphosebeschleunigung durch Schilddrüse 66, 67.
- Arbeit bei experimentellem Pankreasdiabetes auf RQ 321, 322.  
 — bei Hyperthyreose 123.  
 — auf Insulinabgabe 420.  
 — auf Insulinempfindlichkeit 368.  
 — bei Morbus Basedow 50.  
 — auf parathyreopriven Tetanie 268.  
 — auf Schilddrüsenstruktur 182.
- Arginase in Organen nach Thyroxin 158.
- Argininspaltung nach Thyroxin 157, 158.
- Arsenik auf Schilddrüsenstruktur u. -funktion 191, 192.  
 — Giftigkeit nach Schilddrüsenentfernung 160.
- Arteriosklerose bei Diabetes 306.  
 — nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 274.
- Atemfrequenz nach Schilddrüsenentfernung 147.
- Atemfrequenz nach Schilddrüsenhormonzufuhr 147, 148.
- Atheromatose siehe auch Arteriosklerose.  
 — nach Cholesterin, Schilddrüsenwirkung auf 134.
- Athyreose des Menschen 45, 63.  
 — neugeborener Tiere 48, 63.
- Atmung nach Insulin 407.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 241.  
 — nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr 140.
- Atropin auf Insulinabgabe 419.  
 — auf Insulinwirkung 368.  
 — auf Metamorphose 98.  
 — Wirksamkeit nach Insulin 410, 411.  
 — — auf Pupille nach Schilddrüsenentfernung 144.  
 — — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 161.
- Augeninnendruck nach Insulin 407.
- Augenstörungen bei Nebenschilddrüsenmangel 261.
- Auswertung des Insulins 342 ff.  
 — des Nebenschilddrüsenhormons 236, 237, 271, 275, 276.  
 — der Schilddrüsenstoffe 36 ff., 95.
- Autolyse der Organe nach Schilddrüsenentfernung 86.  
 — der Organe nach Schilddrüsenhormonzufuhr 86, 135, 136.  
 — der Schilddrüse 85.
- Autonomes Nervensystem, Einfluß auf Nebenschilddrüsenhormonabgabe 286.  
 — — bei Insulinhypoglykämie 410, 411.  
 — — nach Nebenschilddrüsenentfernung 245, 246.  
 — — nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr 141 ff.
- Avertin, Wirkung nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr 159, 160.
- Avitaminose B u. Schilddrüsensekretion 176.  
 — C, Insulinempfindlichkeit bei 368.  
 — D auf Nebenschilddrüsenstruktur u. -funktion 288 ff.
- Avitaminosen, Insulinwirkung auf 379, 395, 404.  
 — und Pankreasinseln 423.  
 — nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr 161.  
 — auf Schilddrüse 62, 172, 176.
- Axolotl, Metamorphose nach Schilddrüsenhormonzufuhr 40, 79, 96.

- Bakterielle Infektionen bei Diabetes** 306.  
 — — auf Insulingehalt des Pankreas 347.  
**Bakterien und Bakteriengifte, Fieber nach Schilddrüsenentfernung** 147.  
 — — auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 62, 180.  
**Bariumsalze auf parathyreoprive Tetanie** 263.  
**Basedowblut auf Metamorphose** 53, 54.  
**Basedowstruma, biologische Wirksamkeit** 41, 42.  
 — Jodgehalt 35.  
**Bedingte Reflexe nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr** 137, 138.  
**Benzol nach Schilddrüsenhormonzufuhr** 159.  
**Beri-Beri siehe Avitaminosen.**  
 — Schilddrüse bei 176.  
**Blausäure, Giftigkeit nach Schilddrüsenhormonzufuhr** 158.  
 — Insulinwirkung auf 399.  
 — auf Metamorphose 98, 168.  
 — auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 194, 195.  
**Blei auf Schilddrüsenstruktur und -funktion** 191, 192.  
**Bleivergiftung, chronische, auf Nebenschilddrüsenstruktur und -funktion** 291.  
 — Nebenschilddrüsenhormonwirkung auf 285.  
**Blutdruck nach Schilddrüsenentfernung** 138.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 139, 140.  
**Bluteiweißgehalt nach Schilddrüsenhormonzufuhr** 129.  
**Blutgerinnung nach Insulin** 411.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 256.  
 — nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 284.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 115.  
 — uteruserregende Stoffe bei Hyperthyreose 115.  
**Blutkonzentration nach Insulin** 404.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 109.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 152.  
**Blutmenge nach Schilddrüsenentfernung** 109, 114.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 114, 150.  
**Blutmenge, zirkulierende bei Morbus Basedow** 51.  
 — zirkulierende, bei Myxödem 47.  
 — — nach Schilddrüsenentfernung 109.  
 — — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 114.  
**Blutregeneration nach Schilddrüsenentfernung** 108.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 75, 114.  
**Bluttransfusion auf parathyreoprive Tetanie** 264.  
**Blutzellen nach Insulin** 411.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 107, 108.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 114, 115.  
**Blutzucker, Beziehung zu Insulinkrämpfen** 359ff.  
 — bei Diabetes des Menschen 305.  
 — nach Leberentfernung bei Pankreasdiabetes 317, 318.  
 — nach Leberentfernung beim Vogel 317.  
 — bei Morbus Basedow 50.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 247.  
 — nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 274, 284.  
 — nach Pankreasentfernung beim Kaltblüter 307, 308, 317; beim Vogel 308, 317; beim Säugetier 308ff., 314ff.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 130.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 132, 133.  
**Blutzuckersenkung nach Insulin** beim Kaltblüter 354, 355; beim Vogel 355; beim Säugetier 362ff.  
**Blutzuckersteigerung nach Insulin** 364, 365.  
**Blutzuckerveränderung auf Insulinabgabe** 416ff.  
**Blutzusammensetzung nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr** 273.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 107, 108, 109.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 75, 114, 115, 150, 152.  
**Bromverbindungen auf Schilddrüsenstruktur** 191.  
**Brunst und parathyreoprive Tetanie** 292.  
**Bursa Fabricii** 450, 451.

- Calcinosiſ siehe Verkalkung.  
 Calcium siehe auch Kalkstoffwechsel.  
 — im Blut nach Insulin 405.  
 — — nach Schilddrüſenentfernung 152, 153, 215.  
 — — nach Schilddrüſenhormonzufuhr 153.  
 — auf Insulinwirkung 369.  
 — im Knochen nach Schilddrüſenentfernung 153.  
 — auf Metamorphoſe 98.  
 — in Milch nach Schilddrüſenentfernung 153.  
 — auf Schilddrüſe 177, 183.  
 — auf Stoffwechſel nach Schilddrüſenhormonzufuhr 122.  
 Calciumauſſcheidung durch Darm und Nieren nach Nebenschilddrüſenentfernung 251, 252.  
 — durch Leber nach Nebenschilddrüſenentfernung 251.  
 — nach Nebenschilddrüſenhormonzufuhr 275 ff.  
 Calciumgehalt im Blute bei Guanidinvergiftung 230.  
 — — nach Nebenschilddrüſenentfernung 232, 249 ff.  
 — — nach Nebenschilddrüſenhormonzufuhr 234, 236, 269 ff., 277 ff., 285.  
 — — nach Nebenschilddrüſenhormonzufuhr, Phosphorvergiftung auf 274.  
 — — bei parathyreopriven Tetanie, bestrahltes Ergoſterin auf 267, 268.  
 — — nach Teilentfernung der Nebenschilddrüſen 257.  
 — im Knochen nach Nebenschilddrüſenentfernung 251.  
 — — nach Nebenschilddrüſenhormonzufuhr 279 ff.  
 — im Liquor nach Nebenschilddrüſenentfernung 251.  
 — in Milch nach Nebenschilddrüſenhormonzufuhr 277.  
 — der Nahrung und Knochenkalk bei Nebenschilddrüſenmangel 260.  
 — der Weichteile nach Nebenschilddrüſenentfernung 251.  
 — — nach Nebenschilddrüſenhormonzufuhr 278.  
 Calciumionen, Wirkung auf Froſchherz 230.  
 Calciumſalze auf Insulinkrämpfe 359.  
 — auf parathyreopriven Tetanie 261, 262.  
 Calciumſalzinjektion auf Schilddrüſenſtruktur 191.  
 Calciumverbindungen bei Guanidinvergiftung 231.  
 — bei Nebenschilddrüſenmangel 10, 231.  
 Calciumzufuhr und Calciummangel auf Nebenschilddrüſenſtruktur und -funktion 286 ff.  
 Calciumzuſtand im Blute nach Nebenschilddrüſenentfernung 249, 250.  
 Callusbildung bei Nebenschilddrüſenmangel 260.  
 Campher nach Schilddrüſenentfernung und -hormonzufuhr 160.  
 Capillaren ſiehe Kapillaren.  
 Cardiazol, Wirkung nach Thyroxininjektion 160.  
 Carotin auf experimentelle Hyperthyreose 195.  
 Casein, Zuckerbildung bei Pankreasdiabetes 325.  
 Chagas-Krankheit und Kropf 48, 60.  
 Chinin, Wirkung auf experimentelle Hyperthyreose 193.  
 — auf Schilddrüſenſtruktur und -funktion 193.  
 Chloridgehalt im Blut nach Nebenschilddrüſenhormonzufuhr 285.  
 Chloridhaushalt nach Insulin 405.  
 — nach Schilddrüſenentfernung 153.  
 — nach Schilddrüſenhormonzufuhr 154, 155.  
 Chloridſtoffwechſel nach Nebenschilddrüſenentfernung 254.  
 Chloroformſchädigung der Leber, Insulinwirkung 380.  
 Choleſterin in Blut und Organen nach Nebenschilddrüſenhormonzufuhr 284, 294.  
 — im Blute nach Schilddrüſenentfernung 133.  
 — — nach Schilddrüſenhormonzufuhr 134.  
 — bei Hypothyreose 66, 133, 134.  
 — bei Hyperthyreose 52, 134.  
 — auf Insulinempfindlichkeit 368.  
 — auf Metamorphoſebeſchleunigung durch Schilddrüſe 66.  
 — in Nebennieren nach Insulin 430.  
 — — nach Schilddrüſenentfernung 133.  
 Choleſterinſpaltung in Lunge bei experimentellem Pankreasdiabetes 328.



- Cholin auf Leberverfettung bei experimentellem Pankreasdiabetes 328, 358.
- Chronaxie nach Nebenschilddrüsenentfernung 230, 246.
- Cocain auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 193.
- Wirkung nach Thyroxinzufuhr 159.
- Codein, Wirkung nach Schilddrüsenhormonzufuhr 158.
- Coffein, Giftigkeit nach Schilddrüsenhormonzufuhr 161.
- Herzwirkung nach Schilddrüsenhormonzufuhr 140.
- auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 194.
- Wirkung nach Thyreoidektomie 138.
- Coma diabeticum 306.
- — nach Pankreasentfernung 309.
- Corpus pineale siehe Epiphyse.
- Curare auf Insulinkrämpfe 359.
- auf parathyreoprive Krämpfe 245.
- Darm, isolierter, Insulinwirkung auf 409, 410, 435.
- — Zuckerverbrauch bei experimentellem Pankreasdiabetes 319.
- Darmmuskulatur nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr 141.
- Spasmen bei Tetanie 226.
- Darmsaftsekretion nach Schilddrüsenentfernung und Schilddrüsenhormonzufuhr 156.
- nach Nebenschilddrüsenentfernung 255.
- Darmschleimhautstörungen bei Nebenschilddrüsenmangel 230, 232, 233, 245, 246, 256.
- bei Vergiftung mit Nebenschilddrüsenhormon 273, 274.
- Darmtätigkeit bei Hyperthyreose 51, 69, 71, 100.
- nach Insulin 409, 410.
- bei Myxödem 47.
- nach Nebenschilddrüsenentfernung 246.
- u. parathyreoprive Tetanie 266, 267.
- nach Schilddrüsenhormonzufuhr 69, 71, 100, 141.
- Decerebrierung siehe Großhirnentfernung.
- Depressorreiz u. Schilddrüse 13, 142.
- Desjodothyroxin 44.
- Dextrosetoleranz siehe Zuckertoleranz.
- Diabetes insipidus und Diabetes mellitus 440.
- mellitus des Menschen, Beziehung zu Pankreasinseln 304 ff.
- — —, Störungen des Kreislaufsystems 306.
- — bei Morbus Basedow 50, 432.
- Diacetylthyroxin 43, 44.
- Diastase der Bauchspeicheldrüse nach Schilddrüsenhormonzufuhr 157.
- des Blutes, Insulinwirkung auf 391.
- bei experimentellem Diabetes 324, 325.
- Dibromthyronin 44.
- Dibromtyrosin auf experimentelle Hyperthyreose 191.
- Dichlor-Dijodthyronin 44.
- Digitalis nach Schilddrüsenhormonzufuhr 140.
- nach Thyreoidektomie 138.
- Dihydroxyaceton auf Insulinkrämpfe 362.
- 3,5-Dijodthyronin 44.
- Dijodtyrosin auf Acetonitrilresistenz 188.
- biologische Wirksamkeit 42, 43.
- auf Federkleid 187.
- auf Insulinblutzuckerwirkung 434.
- auf Metamorphose 187.
- in Schilddrüse 19, 22.
- bei Schilddrüsenvergiftung 189.
- Dionin, Wirkung nach Schilddrüsenhormonzufuhr 158.
- Dyszoamylia 329.
- Eisenabgabe nach Thyroxinzufuhr 154.
- Eiweiß, Zuckerbildung nach Insulin 394.
- Eiweißspeicherung in Leber nach Adrenalin 128.
- — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 128.
- Eiweißstoffwechsel bei experimentellem Pankreasdiabetes 325 ff.
- im Fieber nach Schilddrüsenentfernung 147.
- im Hunger 176.
- nach Insulin 396 ff.
- bei Morbus Basedow 50.
- nach Nebenschilddrüsenentfernung 248.
- nach Schilddrüsenentfernung 118, 125 ff.
- nach Schilddrüsenhormonzufuhr 4, 126, 127, 152.

- Eiweißzufuhr und Schilddrüsen-  
sekretion 174, 175.  
Elektrische Wellen auf Inselzellen  
423.  
— — auf Schilddrüse 181.  
Entfettung durch Schilddrüsenhor-  
monzufuhr 4, 134.  
Ephedrin auf Insulinkrämpfe 362.  
Epiphyse Anatomie, Histologie, Ent-  
wicklungsgeschichte 467.  
— Wechselbeziehungen, Keim-  
drüsen 473, 475, 476.  
— — Hypophyse 476, 477.  
— — Schilddrüse 477.  
— — Inselzellen des Pankreas 478.  
— — Thymus 478.  
Epiphysenentfernung beim Kalt-  
blüter 470; beim Vogel 471; beim  
Säugetier 471, 472.  
Epiphyse — „Metamorphose“ des  
Gewebes 468.  
Epiphysenzufuhr, einzellige Orga-  
nismen 472.  
— Kaltblüter 472.  
— Warmblüter 473 ff.  
Epithelkörperchen siehe Neben-  
schilddrüsen.  
Ergosterin, bestrahltes, auf Meta-  
morphose 98, 195, 196.  
— — und Nebenschilddrüsenhor-  
mon, Unterschied der Wirkung  
289.  
— — auf Ostitis fibrosa 283, 284.  
— — bei parathyreopriver Tetanie  
267 ff.  
— — auf Schilddrüsenstruktur u.  
-funktion 195, 196.  
Ergotamin auf Blutzuckersenkung  
nach Insulin 392.  
— bei Hyperthyreose 144.  
— auf Metamorphosebeschleuni-  
gung durch Schilddrüsenhormon-  
zufuhr 98.  
— auf Niere nach Thyroxin 144.  
— auf Stoffwechsel nach Schild-  
drüsenhormonzufuhr 144.  
Ernährung auf Blutzuckersenkung  
nach Insulin 367.  
— auf Insulinabgabe 416 ff.  
— auf Insulinempfindlichkeit 367,  
368.  
— kalkreiche, auf Schilddrüse 62,  
177, 183.  
— auf Leberglykogen nach Schild-  
drüsenhormonzufuhr 131.  
— und Nebenschilddrüsenhormon-  
zufuhr auf Knochenbildung 281.  
— auf parathyreoprive Tetanie  
264 ff.  
Ernährung auf Schilddrüsenhormon-  
giftigkeit 69.  
— auf Schilddrüsenstruktur und  
-funktion siehe auch Fütterungs-  
reaktion.  
— auf Schilddrüsenstruktur und  
-funktion 166, 172 ff.  
— auf Stoffwechsel nach Schild-  
drüsenentfernung und -hormon-  
zufuhr 121.  
— vitaminarme, siehe auch Avi-  
taminosen.  
Erstickung, siehe auch Sauerstoff-  
mangel.  
— auf Schilddrüsenstruktur und  
-funktion 194, 195.  
Essigsaures Natrium siehe Natrium-  
acetat.  
Evansscher Extrakt auf Insulin-  
empfindlichkeit nach Hypophys-  
ectomie 440.  
Exophthalmus nach Acetonitril 194.  
— nach Hypophysenvorderlappen  
208.  
— bei Morbus Basedow 51.  
— nach Thymusimplantation 457.  
— nach Schilddrüsenentfernung 194,  
208.  
— nach Schilddrüsenhormonzufuhr  
97, 144, 145.  
— nach Sympathicusreiz 12.  
Exsudatbildung nach Nebenschild-  
drüsenhormon 274.  
Federkleid, Ernährung auf 174.  
— nach Jodzufuhr 187.  
— Pigmentänderung nach Schild-  
drüsenhormonzufuhr siehe Pig-  
mentierung.  
— nach Schilddrüsenentfernung 99.  
— und Schilddrüsenfunktion 169.  
— nach Schilddrüsenhormonzufuhr  
67, 99, 101 ff.  
Fermente des Darmes auf Resorbier-  
barkeit des Insulins 351, 352.  
— nach Nebenschilddrüsenentfer-  
nung 256.  
— nach Schilddrüsenentfernung u.  
-hormonzufuhr 157.  
— Wirkung auf Insulin 341.  
Fetale Schilddrüse, siehe Schilddrüse  
fetale.  
Fettstoffwechsel bei Diabetes des  
Menschen 305.  
— bei experimentellem Pankreas-  
diabetes 327, 328.  
— nach Insulinzufuhr 387, 388,  
394 ff.

- Fettstoffwechsel nach Schilddrüsenentfernung 133.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 133ff.  
 Fettsucht, Schilddrüsenhormonzufuhr auf 4, 134, 135.  
 Fieber durch Bakteriengifte nach Schilddrüsenentfernung 147.  
 — auf Insulingehalt des Pankreas 347.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 180.  
 — auf Schilddrüsensekretion 180.  
 — durch Wärmestich nach Schilddrüsenentfernung 146.  
 Fluornatriumvergiftung, Beziehung zu Nebenschilddrüsen 291.  
 Fütterungsreaktion der Schilddrüse 14, 15, 173, 174.
- Galle, Gehalt an Schilddrüsenhormon nach Zufuhr 78, 79.  
 Gallengangunterbindung auf parathyreoprive Tetanie 267.  
 Gallensaure Salze auf Insulinabgabe 424.  
 Gallensekretion nach Insulin 406.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 255.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 156.  
 Gallenverlust, Einfluß auf Nebenschilddrüsenstruktur und -funktion 288.  
 Ganglion cervicale inf., Exstirpation, auf Schilddrüsenfunktion 14.  
 Gasstoffwechsel nach Entfernung von Pankreas und Schilddrüse 432.  
 — nach Insulin 376ff., 400ff.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 21, 39, 73ff., 82, 83, 118ff., 171.  
 Gefäßsklerose nach Schilddrüsenhormonzufuhr 140.  
 Geschichte der Epiphysenforschung 466, 467.  
 — der Erforschung der Inselzellen des Pankreas 295ff.  
 — — der Nebenschilddrüsen 222.  
 — — der Schilddrüsenfunktion 1ff. 15, 45.  
 — — des Thymus 445, 446.  
 Gewebekulturen, Schilddrüsenextrakte auf 124.  
 Gewebszucker nach Schilddrüsenhormonzufuhr 132.  
 Gewicht siehe auch Körpergewicht.  
 Gifte, Wirkung auf parathyreoprive Tetanie 269.  
 Gifte, Wirkung auf Schilddrüse 182ff.  
 — — nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 158ff.  
 — — auf Struktur und Funktion der Inselzellen 424, 425.  
 Glucokinine 348, 349.  
 $\gamma$ -Glucose 373, 374.  
 Glucoseäquivalent des Insulins 366, 367.  
 Glutaminsäure auf Insulinkrämpfe 362.  
 Glutathiongehalt der Organe und des Blutes nach Insulin 399.  
 Glycerin auf Insulinkrämpfe 362.  
 — auf Zuckerbildung auf experimentellem Pankreasdiabetes 327, 329.  
 Glykogen des Körpers nach Schilddrüsenhormonzufuhr bei Hunger 131.  
 Glykogengehalt der Organe im Hunger, Insulin auf 380.  
 — — Insulinwirkung auf 378ff.  
 — — nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 15, 129ff.  
 — des Körpers nach Schilddrüsenhormonzufuhr, Ernährung auf 131, 132.  
 Glykogenolyse nach Insulinzufuhr 389ff.  
 — nach Pankreasentfernung 324, 325.  
 Glykolyse des Blutes bei experimentellem Pankreasdiabetes 319.  
 — — des Blutes nach Schilddrüsenextrakt 133.  
 Glykosurie bei Morbus Basedow 50.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 132.  
 Golgiapparat der Leberzellen nach Nebenschilddrüsenentfernung 256.  
 — der Schilddrüsenzelle 8, 49, 167, 178, 185, 191.  
 — der Schilddrüsenzellen nach Hypophysenvorderlappen 204.  
 — — nach Hypophysenvorderlappen, Jodwirkung auf 207.  
 — — nach Jodzufuhr 185.  
 Gravidität siehe Schwangerschaft.  
 Großhirnentfernung, Schilddrüsenhormonwirkung 101, 138.  
 Grundumsatz bei experimentellem Pankreasdiabetes 330.  
 — nach Insulinwirkung 400.  
 — nach Jodzufuhr 189ff.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 13, 116ff.

- Grundumsatz nach Schilddrüsenhormonzufuhr bei Myxödem 4, 74, 119, 170, 171.  
 — — beim Säugetier 39, 83, 118, 120ff.  
 — — beim schilddrüsenlosen Tier 121.  
 Guanidin im Blut nach Nebenschilddrüsenentfernung 229.  
 — Giftigkeit nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 161.  
 — in Harn nach Nebenschilddrüsenentfernung 228, 229.  
 — auf Inselzellen der Bauchspeicheldrüse 424.  
 — Muskelwirkung 228.  
 — auf parathyreoiprive Tetanie 269.  
 Guanidinessigsäure nach Thyroxinzufuhr 159.  
 Guanidinvergiftung 229ff.  
 — auf Knochen 230, 231.  
 — Nebenschilddrüsenhormonwirkung auf 285.  
 — Serumwirkung auf Froschherz 230.  
 Haarausfall nach Sympathicusreiz 12.  
 Haarwachstum nach Epiphysenentfernung 472.  
 — bei Hypothyreose 49, 64, 106.  
 — bei Nebenschilddrüsenmangel 226, 261.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 113, 114.  
 Harnabgabe siehe auch Wasserhaushalt.  
 — nach Insulin 404.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 255.  
 — nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 284.  
 — bei Vergiftung mit Nebenschilddrüsenhormon 273.  
 Harnblase, Insulin auf 410.  
 Harnreaktion nach Schilddrüsenhormonzufuhr 156.  
 Harnsäure siehe auch Purinbasen.  
 — im Harn nach Schilddrüsenhormonzufuhr 129.  
 Harnstoff im Blut bei experimentellem Pankreasdiabetes 327.  
 — — nach Nebenschilddrüsenentfernung 248.  
 — — nach Schilddrüsenentfernung 126.  
 — — bei Vergiftung mit Nebenschilddrüsenhormon 274.  
 Harnstoffabgabe nach Schilddrüsenentfernung 125, 126.  
 Harnstoffabgabe nach Schilddrüsenhormonzufuhr 127, 128.  
 Harnzusammensetzung nach Nebenschilddrüsenentfernung 255.  
 Hassalsche Körperchen siehe Thymus-Anatomie.  
 Haut bei Hypothyreose 46, 47, 106, 149.  
 — Wassergehalt nach Schilddrüsenhormonzufuhr 150.  
 Häutung nach Schilddrüsenentfernung bei Kaltblüter 92.  
 Heroinempfindlichkeit nach Schilddrüsenhormonzufuhr 158.  
 Herz, Insulinwirkung 408.  
 — bei Morbus Basedow 51, 71.  
 — Stoffwechsel nach Insulinzufuhr 378.  
 — Zuckerverbrauch bei experimentellem Pankreasdiabetes 319.  
 Herzfrequenz siehe Pulsfrequenz.  
 Herzhypertrophie nach Schilddrüsenhormonzufuhr 113, 139.  
 Herzmuskel, Degeneration bei Hypothyreose 107.  
 Hexosephosphorsäureester in Leber nach Schilddrüsenentfernung 137.  
 — siehe auch Phosphatstoffwechsel.  
 Hexosephosphorsäureesterbildung bei experimentellem Pankreasdiabetes 323, 324.  
 — nach Insulin 384ff.  
 Hexosephosphorsäureesterspaltung nach Insulin 393.  
 Hinterwurzdurchtrennung auf tetanische Krämpfe 245.  
 Hippursäure im Harn nach Schilddrüsenhormonzufuhr 128.  
 Histamin auf Darmsaft nach Schilddrüsenentfernung 156.  
 — auf parathyreoiprive Tetanie 269.  
 Hoden bei Hypothyreose 47.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr beim Hahn 101.  
 Hodenentfernung auf experimentellem Pankreasdiabetes 443.  
 — auf Insulinempfindlichkeit 443.  
 Homotropin bei Hypothyreose 144.  
 Hornausbildung nach Epiphysenentfernung 472.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 106.  
 Hornhauttrübungen bei Nebenschilddrüsenmangel 261.  
 Hunger auf Glykogengehalt der Organe nach Schilddrüsenentfernung 129, 131.  
 — auf Nebenschilddrüsenstruktur und -funktion 288.

- Hunger auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 14, 172 ff.
- auf Stoffwechsel nach Schilddrüsenentfernung 17, 124, 129.
- Hydrämie nach Schilddrüsenhormonzufuhr 150.
- Hydrazin auf experimentellen Pankreasdiabetes 311.
- Hypercalcämie nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 271 ff.
- Hyperglykämie, alimentäre, Insulinwirkung 365, 366.
- experimentelle, Insulinwirkung 365.
- durch Insulin 364, 365, 391, 392.
- durch Magnesiumsulfat, Nebenschilddrüsenhormonwirkung 284.
- Hyperinsulinismus 306, 307.
- Hyperplasie der Schilddrüse, Nebenschilddrüse usw. siehe Schilddrüse, Hyperplasie usw.
- Hyperpnoe siehe Hyperventilation.
- Hypertrophie, kompensatorische der innersekretorischen Organe siehe Schilddrüse, Nebenschilddrüse usw. kompensatorische Hypertrophie.
- Hyperventilation auf parathyreoide Tetanie 264.
- Hypoglykämische Krämpfe nach Leberentfernung 361, 362.
- siehe auch Insulinkrämpfe.
- Hypophysenentfernung auf experimentellen Pankreasdiabetes 435 ff.
- auf Insulinempfindlichkeit 440.
- Hypophysenvorderlappen, Wirkung auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 201 ff.
- Hypophysenvorderlappenextrakte (thyreotrope) auf Inselzellen des Pankreas 440.
- Hypophysenvorderlappenzufuhr auf experimentellen Pankreasdiabetes 436 ff.
- Immunität gegen Nebenschilddrüsenhormon 273, 276, 281.
- Indican-Synthese nach Schilddrüsenentfernung und hormonzufuhr 159.
- Indolzufuhr nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 159.
- Indophenolblau-Synthese nach Schilddrüsenentfernung 160.
- Infektionskrankheiten siehe auch bakterielle Infektionen.
- auf Insulinempfindlichkeit 368.
- auf Insulingehalt des Pankreas 347.
- Innervation der Schilddrüse siehe Nervenversorgung.
- Inselzellen der Bauchspeicheldrüse siehe auch Pankreas.
- — Anatomie, Histologie, Entwicklungsgeschichte 301 ff.
- — bei Avitaminosen 423.
- — bei Diabetes des Menschen 304 ff.
- — Entfernung auf Kohlehydratstoffwechsel 314 ff.
- — Geschichte der Erforschung 295 ff.
- — Hyperfunktion beim Menschen 306, 307.
- — Insulingehalt 332, 333, 346, 347.
- — kompensatorische Hypertrophie nach Teilentfernung 303.
- — Teilentfernung 303, 309, 310.
- — Wechselbeziehungen, Nebennierenmark 425 ff.
- — — Nebennierenrinde 430.
- — — Schilddrüse 430 ff.
- — — Hypophysenvorderlappen 435 ff.
- — — Hypophysenhinterlappen 440, 441, 442.
- — — Keimdrüsen 442, 443.
- — — Nebenschilddrüsen 443, 444.
- — — Epiphyse 478.
- Insulin-Adrenalin-Antagonismus 426 ff.
- Insulin, allgemeine Wirkungen bei pflanzlichen Organismen, Wirbellosen 353, 354; — bei Kaltblütern 354, 355; — bei Vögeln 355; — bei Säugetieren 355 ff.
- auf Atmung 407.
- auf Auge 407, 408, 423.
- auf autonomes Nervensystem 410, 411.
- Beeinflussung der Resorbierbarkeit durch Zusätze 352, 353.
- auf Blutzucker 342 ff., 349 ff., 362 ff., 369.
- — Dosis und Wirksamkeit 362, 363.
- — bei experimentellem Pankreasdiabetes 365.
- — nach Leberentfernung 369, 370.
- — Ursache der Blutzuckersenkung 369.
- Blutzuckersenkung, Ernährung auf 367.
- auf Eiweißstoffwechsel 396 ff.

- Insulin auf Fettstoffwechsel 387, 388, 394 ff.  
 — auf Gewebszucker 363, 364.  
 — Gewinnung, chemische Eigenschaften 332 ff., 338 ff.  
 — Gewöhnung 353, 398.  
 — auf Geschwulstwachstum 411.  
 — auf Glykogenolyse 389 ff.  
 — auf Glykogenspeicherung 378 ff.  
 — auf Grundumsatz 400 ff.  
 — auf Hexosephosphorsäureester-spaltung 393.  
 — auf Kohlenstoffgehalt des Blutes 387.  
 — auf Kreislauf 408.  
 — kristallisiertes 336 ff.  
 — auf Milchsäurebildung 374 ff.  
 — optisches Verhalten 342.  
 — auf Oxydationen 400.  
 — auf Phosphatstoffwechsel 384 ff.  
 — auf Schilddrüsenstruktur 433.  
 — auf Sekretionen 406, 407.  
 — Thyroxin, Antagonismus 434, 435.  
 — auf Wärmeregulation 407.  
 — auf Wasser- und Salzhaushalt 404, 405.  
 — Wirkung bei experimenteller Hyperthyreose 434.  
 — Wirkung nach Schilddrüsenentfernung 433, 434.  
 — auf Zuckerabbau 373 ff.  
 — auf Zuckerverbrauch der Organe 370 ff.  
 — Zufuhrweg und Wirksamkeit 349 ff., 413.  
 Insulinabgabe, Abflußwege 412, 413.  
 — und äußere Sekretion des Pankreas 421, 422.  
 — nach elektrischen Wellen 423.  
 — Ernährung auf 416 ff.  
 — nach Hypophysenhinterlappen-zufuhr 442.  
 — aus den Inselzellen, biologischer Nachweis 313.  
 — bei Insulinzufuhr 415, 416.  
 — klimatische Einflüsse 423.  
 — bei Muskelarbeit 420.  
 — Physiologie und Pathologie 412 ff.  
 — nach Röntgenstrahlenwirkung 423.  
 — nach Schmerzreiz 423.  
 — Stärke der normalen 413.  
 — im Winterschlaf 422.  
 — Zentren 413 ff., 417 ff., 420.  
 Insulinausscheidung im Harn 348, 349.  
 — in der Galle 350.  
 Insulinempfindlichkeit, Einflüsse auf 367, 368.  
 — nach Hypophysenentfernung 439, 440.  
 — nach Hypophysenvorderlappen-zufuhr 440.  
 — nach Nebennierenentfernung oder -entnervung 428.  
 Insulingehalt der Gewebe und Körperflüssigkeiten 346 ff.  
 — des Pankreas 347.  
 Insulininaktivierung durch Blut 341.  
 — durch Gewebsbrei 342.  
 Insulinkrämpfe, Angriffspunkt 358, 359.  
 — Kohlehydrate auf 360 ff.  
 — auf Kreislauf 408.  
 — pharmakologische Beeinflussung 359.  
 — Ursache 359 ff.  
 Insulinschock siehe Insulinkrämpfe.  
 Insulinvergiftung, Symptomenbild beim Säugetier 355 ff.  
 Insulinzufuhr, dauernde, nach Pankreasentfernung 311, 357, 358.  
 — bei experimentellem Pankreasdiabetes 311, 357, 358.  
 — lebensnotwendige Menge nach Pankreasentfernung 358.  
 — Krampfwirkung bei Kaltblütern 354, 355; — bei Säugetieren 355 ff.  
 — Resorption und Schicksal 349 ff.  
 — auf Struktur und Hormonabgabe der Inselzellen 415, 416.  
 Intermediärer Stoffwechsel bei experimentellem Pankreasdiabetes 329.  
 — — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 135.  
 Iris nach Insulin 408, 409.  
 Isolierte Gewebe und Organe, Stoffwechsel nach Insulinzufuhr 378, 401 ff.  
 — — —, Stoffwechsel nach Schilddrüsenhormonzufuhr 83 ff., 124, 167.  
 — — —, Zuckerverbrauch nach Insulin 370 ff.  
 Isolierte Organe, Zuckerverbrauch bei experimentellem Pankreasdiabetes 318, 319.  
 Jod, anorganisches, in Schilddrüse 22.  
 Jodausscheidung nach Eiweißnahrung 175.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 77 ff.

- Jodausscheidung nach Thyreoglobulin 77.
- Jodgehalt des Blutes bei Hypothyreose und nach Schilddrüsenentfernung 48, 64.
- des Blutes bei Hyperthyreose 52, 53.
- bei Morbus Basedow nach Jodzufuhr 190.
- normal 52, 170.
- nach Schilddrüsenhormonzufuhr 79, 80.
- nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappen 205.
- der Schilddrüse, abnorme Struktur 32 ff.
- abnorme Struktur, Kolloidkropf 33.
- abnorme Struktur, Kretinenschilddrüse 34.
- abnorme Struktur, parenchymatöse Struma 34.
- Beziehung zu Kolloidgehalt 33 ff.
- u. biologische Wirksamkeit 36 ff.
- fetale u. kindliche 23, 34.
- bei Hunger 172.
- jahreszeitliche Schwankungen 24, 25.
- nach Jodzufuhr 30 ff., 35, 36.
- nach Nervenreizung und -durchtrennung 32.
- normale Struktur 23 ff.
- normale Struktur, Fische 29.
- normale Struktur, Mensch 26.
- normale Struktur, Säugetiere 28.
- normale Struktur, Vögel 29.
- nach Pankreasentfernung 432, 433.
- und vegetatives Nervensystem 32.
- nach Schilddrüsenzufuhr 31, 81.
- nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappen 204, 205.
- der Schilddrüsenstoffe u. biologische Wirksamkeit 36 ff.
- der Gewebe 170.
- nach Schilddrüsenhormonzufuhr 77 ff.
- nach Schilddrüsenentfernung 64.
- Jod und Jodverbindungen ausschließlich Schilddrüsenhormon.
- auf Acetonitrilresistenz 188.
- auf hyperplastische Schilddrüse 35, 36, 183 ff.
- Jod und Jodverbindungen auf Hypophysenvorderlappen 209.
- auf Kohlkropf 184.
- auf kompensatorische Hypertrophie der Schilddrüse 10, 184.
- bei Kropf des Menschen 59.
- auf Metamorphose 186 ff.
- bei Morbus Basedow 190.
- auf Myxödem 74, 190.
- auf normale Schilddrüse 31, 182.
- auf Schilddrüse beim Kaltblüter 182, 183.
- auf Schilddrüsenhyperplasie nach Hypophysenvorderlappen 207.
- bei Schilddrüsenvergiftung 188, 189.
- auf Stoffwechsel bei Morbus Basedow 190, 191.
- auf Stoffwechsel bei Kohlkropf 189, 190.
- auf Stoffwechsel bei Myxödem 190.
- auf Stoffwechsel schilddrüsen-gesunder Menschen 190.
- auf Stoffwechsel beim Warmblüter 188 ff.
- bei Vögeln 187.
- Jodmangel auf Schilddrüse 62, 177.
- Jodmangeltheorie 55 ff.
- Jodothylin, Isolierung 17, 18, 22.
- pharmakologische Wirkung 18, 73, 74, 128.
- Jodspeicherung siehe Jod und Jodverbindungen.
- Jodthyreoglobulin siehe Thyreoglobulin.
- Jodverteilung in Schilddrüse 25.
- Kachexia strumipriva siehe Myxödem.
- Kadmiums Salze auf parathyreoprive Tetanie 263.
- Kalium auf Metamorphose 98.
- im Blut nach Insulin 405.
- im Herzen nach Schilddrüsenhormonzufuhr 154.
- auf Insulinwirkung 369.
- Kaliumausscheidung nach Thyroxin 155.
- Kaliumgehalt im Blut nach Nebenschilddrüsenentfernung 252.
- im Blut nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 280.
- Kaliumsalze auf parathyreoprive Tetanie 263.
- auf Schilddrüsenstruktur 191.

- Kalkablagerung siehe auch Verkalkung.  
 — in Arterienwand nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 274.  
 — intravaskuläre, nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 270.  
 Kalkgehalt des Knochens bei Nebenschilddrüsenmangel 260.  
 Kalkstoffwechsel bei Morbus Basedow 51.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 152.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 153, 155.  
 Kaolin auf parathyreooprive Tetanie 267.  
 Kapillaren, Abdichtung durch Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 274.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 245, 256.  
 Katalase nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 157.  
 Katarakt bei Nebenschilddrüsenmangel 261.  
 — nach Teilentfernung des Pankreas 311.  
 Keimdrüsen siehe Hoden, Ovar.  
 Ketokörper im Blut bei Diabetes des Menschen 306.  
 Ketokörperausscheidung bei Diabetes des Menschen 305, 306.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 255.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 135.  
 Ketokörperbildung bei experimentellem Pankreasdiabetes 329, 330.  
 — Insulinwirkung auf 395, 396.  
 Kieselsäuregehalt im Blut nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 281.  
 Knochenbildung siehe auch Skelet.  
 — Nebenschilddrüsenhormonwirkung 281 ff.  
 Knochenfrakturen nach Insulin 412.  
 — bei Nebenschilddrüsenmangel 260.  
 — und Nebenschilddrüsenstruktur 288.  
 — nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr 110.  
 Kohlehydratbilanz und Insulinwirkung 382 ff.  
 Kohlehydrate, Wirkung auf Insulinkrämpfe 361.  
 — — auf Schock nach Leberentfernung 361, 362.  
 Kohlehydratstoffwechsel bei Diabetes des Menschen 304 ff.  
 Kohlehydratstoffwechsel, Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse auf 206.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 247, 248.  
 — nach Pankreasentfernung 314 ff.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 129 ff.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 130 ff.  
 Kohlehydratvorrat des Warmblüters 388, 389.  
 Kohlehydratzufuhr auf Struktur und Funktion der Inselzellen 416 ff.  
 Kohlensäure auf parathyreooprive Tetanie 263.  
 — Giftigkeit nach Schilddrüsenhormonzufuhr 160.  
 Kohlensäureabgabe nach Schilddrüsenhormonzufuhr 38, 74, 76, 77, 83, 120, 122, 124.  
 Kohlensäuregehalt des Blutes nach Schilddrüsenhormonzufuhr 155.  
 Kohlenstoffausscheidung im Harn nach Insulin 404.  
 Kohlenstoffgehalt des Blutes nach Insulin 387.  
 — — nach Thyroxin 133.  
 Kohlfütterung auf Schilddrüsenstruktur 62.  
 — auf Schilddrüse siehe auch Kropf.  
 Kolloid in Nebenschilddrüsen 224, 225.  
 Kolloidbildung in Schilddrüse 8.  
 Kolloidgehalt der Schilddrüse 6 ff., 33 ff.  
 Kolloidkropf, biologische Wirksamkeit 41.  
 — Jodgehalt 33 ff.  
 Kolloidwanderung in Schilddrüse 8.  
 Kompensatorische Hypertrophie s. auch Hyperplasie, kompensatorische.  
 — — der innersekretorischen Organe siehe Schilddrüse, Nebenschilddrüsen usw., kompensatorische Hypertrophie.  
 Körpergewicht bei Hyperthyreose 50.  
 — nach Insulin 411.  
 — bei Nebenschilddrüsenmangel 261.  
 — nach Pankreasentfernung 309.  
 — bei parathyreoopriver Tetanie, bestrahltes Ergosterinwirkung 267, 268.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 39, 68 ff., 113, 122, 152, 155.  
 — nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappen 206.



- Körpertemperatur bei Hyperthyreose 51.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 246.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 147, 148.  
 — nach Thyreoidektomie 145 ff.
- Krämpfe nach Insulin, Angriffspunkt 358, 359.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung, Angriff 244 ff.  
 — nach Pankreasentfernung 308.
- Kreatin im Harn nach Insulin 399.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 126.
- Kreatinin, Ausscheidung nach Nebenschilddrüsenentfernung 248.
- Kreatin-Kreatinin im Harn nach Schilddrüsenhormonzufuhr 128, 129.
- Kreatin-Kreatinin, Synthese aus Guanidinessigsäure nach Schilddrüsenentfernung 159.
- Kreatin-Kreatininstoffwechsel nach Insulinzufuhr 397, 399.
- Kreatinphosphat siehe auch Phosphatstoffwechsel.  
 — im Muskel nach Nebenschilddrüsenentfernung 253.  
 — nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 284.
- Kreislauf nach Insulin 408.  
 — bei Morbus Basedow 51.  
 — bei Myxödem des Menschen 47.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 245, 246.  
 — nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr siehe auch Herz.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 138.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 139, 140.
- Kreislaufsystem, Schädigungen bei Diabetes des Menschen 306.
- Kretinismus 48, 49.
- Kretinkropf, biologische Wirksamkeit 41.  
 — Jodgehalt 34.
- Kropf durch Bakteriengifte 60, 62.  
 — Entstehung nach kalkreicher Kost 62.  
 — bei Fischen 60, 61, 183.  
 — nach Kohlfütterung 62, 177, 178.  
 — — Jodwirkung 189.  
 — — Mangansalzwirkung 191.  
 — Theorie der Entstehung 55 ff.  
 — Thymolwirkung 194.  
 — nach Vitaminmangel 62.
- Kropfwasser 61, 166.
- Kupfersalze auf experimenteller Hyperthyreose 192.
- Lactation siehe auch Milchabsonderung.  
 — auf parathyreoprive Tetanie 292.
- Lactations-Tetanie 227.
- Lactazidogen im Muskel nach Schilddrüsenhormonzufuhr 131.
- Lactose auf parathyreoprive Tetanie 266.
- Langerhanssche Inseln siehe Inselzellen des Pankreas.
- Lanthansalze auf parathyreoprive Tetanie 263.
- Laryngospasmus nach Nebenschilddrüsenentfernung 243.  
 — bei Tetanie 226.
- Leber, Milchsäurebildung bei experimentellem Pankreasdiabetes 321.
- Leberentfernung auf Blutzucker bei experimentellem Pankreasdiabetes 317, 318.  
 — Schock, Kohlehydratwirkung auf 361, 362.
- Leberglykogen nach Basedowblut 54.
- Leberparenchymschädigung nach Nebenschilddrüsenentfernung 255, 256.
- Leberschädigungen bei Morbus Basedow 51.
- Leberverfettung bei experimentellem Pankreasdiabetes 328.  
 — nach Pankreasentfernung bei dauernder Insulinzufuhr 357, 358.  
 — bei Phosphorvergiftung, Insulinwirkung auf 395.
- Lecithin auf Leberverfettung bei experimentellem Pankreasdiabetes 328, 358.
- Lichtmangel auf Nebenschilddrüsenstruktur und -funktion 289.  
 — auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 180, 196.
- Lichtstrahlen auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 169, 180, 181.
- Lipase im Serum nach Thyroxin 157.
- Lipoidstoffwechsel nach Insulin 395.
- Luminalwirkung nach Thyroxin 158, 159.
- Luxuskonsumption nach Schilddrüsenentfernung 118.  
 — und Schilddrüsensekretion 176.
- Macrogenitosomia praecox siehe Pubertas praecox.
- Magensaft, Calciumgehalt nach

- Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 274.  
 Magensaftsekretion bei Hyperthyreose und nach Schilddrüsenhormonzufuhr 51, 156.  
 — nach Insulin 406.  
 — bei Myxödem 47.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 255.  
 — nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 274.  
 — nach Pankreasentfernung 309.  
 Magenschließmuskel, Spasmus bei Tetanie 226.  
 Magentätigkeit nach Insulin 409.  
 — nach Pankreasentfernung 309.  
 Magnesium auf Schilddrüsenstruktur 191, 192.  
 Magnesiumabgabe nach Schilddrüsenhormonzufuhr 153, 155.  
 Magnesiumgehalt im Blute nach Nebenschilddrüsenentfernung 252.  
 — — nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 280.  
 Magnesiumnarkose nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 284.  
 Magnesiumsalze auf parathyreoprive Tetanie 262, 263.  
 Mangansalze auf experimentelle Hyperthyreose 192.  
 — auf Schilddrüse 191.  
 Marmorkrankheit und Nebenschilddrüsen 228.  
 Mauser siehe Federkleid.  
 Menstruation bei Morbus Basedow 51.  
 Metamorphose nach Basedowblut 53.  
 — biologische Auswertung der Schilddrüsenstoffe 40, 95 ff.  
 — nach Blut bei Zufuhr von Hypophysenvorderlappen 205.  
 — nach Epiphysenentfernung 470.  
 — nach Epiphysenzufuhr 472.  
 — Ergosterinwirkung 195, 196.  
 — nach Hypophysektomie 196.  
 — nach Hypophysenvorderlappen 196 ff.  
 — nach Jodzufuhr 186 ff.  
 — nach Pankreasentfernung 432.  
 — physiologische, Schilddrüse bei 162 ff., 167.  
 — — Temperatureinfluß 178.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 4, 91, 163, 167.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 4, 17, 18, 21, 40, 79 ff. 92 ff.  
 — nach Thymusentfernung 448.  
 — nach Thymuszufuhr 449.  
 Metamorphosebeschleunigung durch Schilddrüsenhormon, Adrenalinwirkung 221.  
 — — Antithyreoidinwirkung 66, 67.  
 — — Wirkung von Blut 66.  
 — — Chininwirkung 193.  
 — — Cholesterinwirkung 66.  
 — — Ergosterinwirkung 195, 196.  
 — — Ernährung auf 95.  
 — — Nebenschilddrüsenhormonwirkung 269.  
 — — pharmakologische Einflüsse auf 98 ff.  
 — — Temperatureinfluß 95.  
 Methylcyanid siehe Acetonitril.  
 Milch, Calciumgehalt nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 277.  
 — — nach Schilddrüsenentfernung 153.  
 — — Zusammensetzung bei Schilddrüsenhormonzufuhr, Wirkung auf Junge 115, 116, 157.  
 Milchabsonderung nach Epiphysenextrakt 473.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 157.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 157.  
 Milchdrüse nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 157.  
 Milchfütterung auf parathyreoprive Tetanie 266.  
 Milchsäure im Blut bei experimentellem Pankreasdiabetes 320.  
 — — bei Insulinkrämpfen 375.  
 — — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 135, 136.  
 — im Herzmuskel 136.  
 — auf Herzmuskel nach Schilddrüsenvergiftung 140.  
 — im Skelettmuskel nach Schilddrüsenhormonzufuhr 136.  
 Milchsäurebildung nach Insulin 374 ff.  
 — der Leber bei experimentellem Pankreasdiabetes 321.  
 Milchsäuregehalt nach Schilddrüsenhormonzufuhr bei Kaulquappen 135.  
 Milchsäuregichtigkeit nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 160.  
 Milchsäureoxydation nach Insulin 403.  
 Milchsäurestoffwechsel im Muskel nach Arbeit bei experimentellem Pankreasdiabetes 320, 321.

- Milz, Exstirpation auf Schilddrüse 170.
- Mitochondrien der Schilddrüsenzelle 172, 173, 191.
- Morbus Basedow beim Menschen 3, 36, 41, 49ff.
- — und Thymushyperplasie 464.
- — bei Tieren 54.
- Morphin auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 193.
- Empfindlichkeit nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 64, 141, 158.
- Muscarin auf Metamorphose 98.
- Muskelarbeit siehe Arbeit.
- Muskelkontraktion bei Tetanie 226.
- Muskelschwäche bei Hyperthyreosen und Morbus Basedow 51, 69.
- — Hypothyreose und nach Schilddrüsenentfernung 47, 107.
- bei Insulinhypoglykämie 410.
- nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 273.
- Muskeltätigkeit nach Insulin 410.
- nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr 110.
- Muskelzuckungen, fibrilläre, nach Nebenschilddrüsenentfernung 241ff., 245.
- Myotonia congenita und Nebenschilddrüsen 228.
- Myrtillin auf Insulinabgabe 424.
- Myxödem 1ff., 48.
- und Thymusinvolution 463.
- Nagelbildung bei Nebenschilddrüsenmangel 261.**
- bei Tetanie des Menschen 226.
- $\alpha$ -Naphthol nach Schilddrüsenentfernung 160.
- Narkotika auf experimentellem Pankreasdiabetes 311.
- auf Insulinwirkung 369.
- Narkotin, Wirkung nach Schilddrüsenhormonzufuhr 158.
- Natriumacetatzufuhr nach Insulin 396, 403.
- Natriumausscheidung nach Schilddrüsenhormonzufuhr 154, 155.
- Natriumgehalt im Blut nach Nebenschilddrüsenentfernung 252.
- im Herzmuskel nach Schilddrüsenhormonzufuhr 154.
- Natriumlactat siehe Milchsäure.
- Natriumsalze auf parathyreoprive Tetanie 263.
- Nebennierenentfernung auf Blutzucker 430.
- Nebennierenentfernung auf experimentellen Pankreasdiabetes 429.
- auf Insulinempfindlichkeit 428.
- Nebennierenentfernung auf Insulinblutzuckersenkung 428.
- auf Pankreasdiabetes 429.
- Nebenschilddrüsen, akzessorische 224, 239.
- — im Thymus 224, 239.
- Anatomie, Entwicklungsgeschichte, Histologie 222ff.
- Gewicht 224.
- und Kalkstoffwechsel, Geschichte und Theorie 231, 232.
- Teilentfernung, Folgen 257, 286.
- Kompensatorische Hypertrophie und Hyperfunktion 225, 286.
- Theorie der Funktion 228ff.
- Umwandlung in Schilddrüsen-gewebe 225.
- Wechselbeziehungen zu Keimdrüsen 291ff.
- — Hypophyse 293.
- — Nebennieren 293.
- — Schilddrüse 215, 216.
- — Inselzellen 443, 444.
- — Thymus 224, 239, 464, 465.
- Nebenschilddrüsenentfernung, auf Auge 261.
- auf Blutreaktion 254.
- auf Calciumgehalt des Blutes 249ff.
- auf Fermente 256.
- Folgen, akute 237ff.
- — chronische 257ff.
- beim Kaltblüter 240; beim Vogel 240; beim Säugetier 240ff.
- auf Mineralstoffwechsel 248ff.
- bei Ostitis fibrosa 227.
- und Schleimhautentzündung 245, 246.
- Serumwirkung auf Froschherz 230, 250.
- auf Stoffwechsel 247ff.
- auf tetanische Krämpfe 237, 238.
- auf Wärmeregulation 246.
- auf Wasserhaushalt 255.
- Nebenschilddrüsenhormon und bestrahltes Ergosterin, Unterschied der Wirkung 289.
- Chemie 233ff.
- „Immunität“ 273, 276, 281.
- auf Metamorphosebeschleunigung durch Schilddrüsenhormon 269.
- Nebenschilddrüsenhormonabgabe nach Calciumzufuhr 286ff.
- Physiologie 285ff.

- Nebenschilddrüsenhormonabgabe nach Teilentfernung 286.
- Nebenschilddrüsenhormonzufuhr, Beziehung zwischen Dosis und Wirksamkeit 271, 273, 275, 276.
- auf Calciumausscheidung 236, 237.
- auf Calciumgehalt des Blutes 234, 236, 269ff., 277ff., 285.
- auf Geschwulstwachstum 284, 285.
- auf Guanidinvergiftung 231, 285.
- auf Knochenbildung 281.
- auf Nebenschilddrüsenstruktur und -funktion 286.
- auf parathyreoпрive Tetanie 270ff.
- perorale 239, 270.
- auf Phosphorgehalt des Blutes 270, 272, 273.
- auf Stickstoffwechsel 284.
- Vergiftungsbild 271ff.
- auf Wasserhaushalt 273ff., 284.
- bei Wirbellosen 269; bei Kaltblütern 269; bei Vögeln 270; bei Säugetieren 270ff.
- Nebenschilddrüsenmangel, auf Wachstum 257ff.
- Nervenausschaltung auf parathyreoпрive Krämpfe 245.
- Nerveneinfluß auf Insulinabgabe s. Vagus.
- auf Schilddrüse siehe auch Symptomaticus.
- auf Schilddrüse 111ff., 32.
- Nervenerregbarkeit bei Tetanie des Menschen 226.
- nach Nebenschilddrüsenentfernung 243, 244.
- Nervenregeneration und -degeneration nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 110, 114.
- nach Thymusextrakt 464.
- Nervenreiz auf Insulinabgabe 423.
- Nervenreizung auf Phosphatverbindungen des Muskels nach Nebenschilddrüsenentfernung 253, 254.
- Nervenversorgung der Schilddrüse 9.
- Nicotin, Giftigkeit nach Schilddrüsenzufuhr 161.
- auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 193.
- Wirkung nach Schilddrüsenhormonzufuhr 143.
- Nieren, isolierte Sekretion nach Thyroxin 151.
- Zuckerschwelle bei experimentellem Pankreasdiabetes 314, 315.
- Nieren, Zuckerschwelle nach Insulin 406.
- Nierenschädigung bei parathyreoпрiver Tetanie 248, 257.
- Nitrile, Giftigkeit nach Schilddrüsenhormonzufuhr 158.
- auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 194.
- Novocain, Wirkung nach Thyroxinzufuhr 159.
- Ödem siehe Wasserhaushalt.
- Odontoblasten bei Nebenschilddrüsenmangel 261.
- Ossification siehe Skelet.
- Osteogenes Gewebe nach Nebenschilddrüsenentfernung 260.
- — Nebenschilddrüsenwirkung 281ff.
- Osteomalacie und Osteoporose und Nebenschilddrüsen 228.
- Ostitis fibrosa bei Nebenschilddrüsen-  
geschwulst 227.
- — nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 282, 283.
- — — Thymusextrakt auf 465.
- Ovar, Beziehung zu Thymus 450, 451.
- bei Hypothyreose 47.
- Jodgehalt nach Schilddrüsenhormonzufuhr 211.
- nach Schilddrüsenhormonzufuhr beim Huhn 100, 101.
- Ovarentfernung auf experimentellem Pankreasdiabetes 443.
- auf Insulinempfindlichkeit 443.
- Oxytocin auf Insulinwirkung 441.
- Pankreas, Teilentfernung siehe Inselzellen.
- Teilentfernung und Inselzellenfunktion 419, 420.
- (rohes), Verfütterung nach Pankreasentfernung 358.
- Pankreasdiabetes, experimenteller siehe auch Pankreasentfernung.
- — Beziehung zu Pankreasinseln 311ff.
- — und Eiweißstoffwechsel 325ff.
- — und Fettstoffwechsel 327, 328.
- — auf Grundumsatz 330.
- — Ketokörperbildung 329, 330.
- — pharmakologische Beeinflussung 311.
- — auf Säuren-Basengleichgewicht 329, 330.
- — Wärmehaushalt 330, 331.
- Pankreasentfernung bei Kaltblütern 307, 308; bei Vögeln 308; bei Säugetieren 308.

- Pankreasgangunterbindung auf Inseln 303, 313.  
— auf Schilddrüse 181.
- Pankreasinseln siehe auch Inselzellen.
- Pankreasparenchymschädigung nach Nebenschilddrüsenentfernung 256.
- Pankreassaftsekretion nach Insulin 406.  
— auf Insulinabgabe 421, 422.  
— nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr 156.  
— nach Nebenschilddrüsenentfernung 255.
- Papaverin, Wirkung nach Schilddrüsenhormonzufuhr 158.
- Paralysis agitans und Nebenschilddrüsen 228.
- Parathyreoideae siehe Nebenschilddrüsen.
- Parathyreooprive Tetanie siehe Tetanie, parathyreooprive.
- Parenchymatöse Struma, Jodgehalt 34.
- Parietalorgan 469.
- Pernocton, Wirkung nach Thyroxinzufuhr 160.
- Phenolentgiftung nach Schilddrüsenhormonzufuhr 159.
- Phenoloxydation nach Insulin 403.
- Phenylhydrazin auf Blutbildung nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr 108, 115.  
— auf experimentellen Pankreasdiabetes 311.
- Phlorrhizin auf Diabetes nach Pankreasentfernung 311.  
— auf Insulinabgabe 424.  
— auf Insulinempfindlichkeit 367.
- Phlorrhizindiabetes, Insulinwirkung 365, 367, 376, 377, 379, 395, 397.
- Phlorrhizinvergiftung nach Schilddrüsenentfernung 159.  
— Schilddrüsenwirkung 132.
- Phosphatase des Knochens nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 284.
- Phosphate auf Insulinwirkung 369.  
— auf Metamorphose 98.  
— auf Stoffwechsel nach Schilddrüsenhormonzufuhr 122.
- Phosphatstoffwechsel, Insulinwirkung 384 ff., 405.  
— im Muskel nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 284.  
— im Muskel nach Schilddrüsenhormonzufuhr 136, 137.
- Phosphatstoffwechsel nach Nebenschilddrüsenentfernung 253, 254.  
— nach Schilddrüsenhormonzufuhr 136, 137, 154.
- Phosphatzufuhr auf parathyreooprive Tetanie 264, 265.
- Phosphor auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 191, 192.
- Phosphorausscheidung nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 275 ff.
- Phosphorgehalt im Blut bei Guanidinvergiftung 230.  
— — nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 270, 272, 273, 285.  
— im Knochen nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 280.  
— — bei Nebenschilddrüsenmangel 260.
- Phosphorvergiftung auf Blutcalcium 274.  
— Insulin auf Leberglykogen 380.  
— — auf Leberverfettung 395.
- Physostigmin auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 192, 193.
- Pigmentierung nach Schilddrüsenhormonzufuhr, Fische 99.  
— — Gefieder 102, 103.  
— — Kaltblüter 93.  
— — Warmblüter 148.
- Pikrotoxin, Giftigkeit nach Schilddrüsenhormonzufuhr 161.
- Pilocarpin auf Metamorphose 98.  
— auf Pupille nach Schilddrüsenentfernung 144.  
— auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 192, 193.  
— Wirksamkeit nach Insulin 410.
- Placenta, Durchlässigkeit für Insulin 351.
- Polyarthritis, ankylosierende, bei Nebenschilddrüsenhyperplasie 227.
- Polydipsie nach Schilddrüsenhormonzufuhr 151.
- Präcipitinreaktion zum Nachweis von Thyreoglobulin 12, 17, 71, 193.
- Prolan auf Blutzucker 440.  
— auf Schilddrüse 212.
- Pubertas praecox und Epiphyse 467, 469, 470.
- Pulsfrequenz bei Hyperthyreosen 51, 71, 87, 140.  
— bei Myxödem 47.  
— nach Schilddrüsenhormonzufuhr 69, 74, 75, 76, 87, 139.  
— bei Vergiftung mit Nebenschilddrüsenhormon 273.

- Pupille, Adrenalinwirkung bei Hyperthyreose 220.  
 — Insulinwirkung 408, 409, 423.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 246.  
 Pupillenreaktion nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 143, 144.  
 Purinbasen im Harn nach Schilddrüsenhormonzufuhr 127.  
 — auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 194.  
 Purinstoffwechsel bei Morbus Basedow, Insulinwirkung auf 435.  
 Pylorus siehe Magen.  
 Pyridin, Methylierung nach Schilddrüsenentfernung 159.  
 Quecksilbersalze auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 191, 192.  
 Rachitis siehe auch Avitaminosen.  
 — und Nebenschilddrüsen 228.  
 — nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 161.  
 Radiumstrahlen auf Schilddrüse 181.  
 Radiumvergiftung, Einfluß des Nebenschilddrüsenhormons 285.  
 Reflexe nach Nebenschilddrüsenentfernung 241.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 138.  
 Resorption des Insulins 349 ff.  
 — des Nebenschilddrüsenhormons 233, 270.  
 — des Schilddrüsenhormons 71.  
 — von Thyreoglobulin 72.  
 — von Thyroxin 72, 73, 78, 79.  
 Resorptionsvorgänge nach Insulin 407.  
 Respiratorischer Quotient beim experimentellen Pankreasdiabetes 321, 322, 331.  
 — — nach Insulinzufuhr 376 ff., 394.  
 — — bei Morbus Basedow 50.  
 — — nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 124, 125.  
 Retikulo-endotheliales System nach Thyreoidektomie 138.  
 Röntgenstrahlen auf Nebennieren 423.  
 — auf Pankreas und Insulinabgabe 423.  
 — auf Schilddrüse 181.  
 — Wirkung nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 162.  
 Salmonidenkropf siehe Kropf.  
 — Magnesiumsalzwirkung 191.  
 Salzhauhalt nach Schilddrüsenentfernung 64, 149, 152 ff.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 150; 151, 153 ff.  
 Salzstoffwechsel bei experimentellem Pankreasdiabetes 331.  
 — nach Insulin 404, 405.  
 Sandmeyer Diabetes siehe Inselzellen der Bauchspeicheldrüse, Teilentfernung.  
 Sauerstoffmangel, Empfindlichkeit gegen, nach Basedowblut 53.  
 — — nach Schilddrüsenentfernung 117.  
 — — nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappen 206.  
 — — nach Zufuhr von Schilddrüsenhormon 39, 122.  
 — auf Herzmuskel und Schilddrüsenvergiftung 140.  
 — und Insulinvergiftung 360.  
 — auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 194, 195.  
 Sauerstoffverbrauch siehe auch Stoffwechsel, Grundumsatz.  
 — bei Hyperthyreose 50.  
 — der Organe und Gewebe nach Insulin 401 ff.  
 — der Schilddrüse 8, 167.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 39, 118 ff.  
 Säuren-Basen-Gleichgewicht bei Diabetes des Menschen 305, 306.  
 — — bei experimentellem Pankreasdiabetes 329, 330.  
 — — nach Insulin 406.  
 — — nach Nebenschilddrüsenentfernung 254.  
 — — nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 280, 285.  
 — — und parathyreoprive Tetanie 263, 264.  
 — — nach Schilddrüsenentfernung 152 ff.  
 — — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 153 ff.  
 — — und Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons 284.  
 Säurezufuhr auf parathyreoprive Tetanie 263.  
 Schilddrüse, Accessorisches Gewebe 9, 63, 103.  
 — nach Arbeit 50, 123, 182.  
 — auf Atmung 140.  
 — auf Autonomes Nervensystem 141 ff.  
 — und bakterielle Infektionen 116.  
 — auf bedingte Reflexe 137, 138.  
 — und Befiederung siehe Federkleid.

- Schilddrüse, biologische Wirksamkeit, Auswertung 36 ff.  
 — Blutversorgung 8.  
 — Entwicklungsgeschichte 5 ff.  
 — auf Fermente 157.  
 — fetale, biologische Wirksamkeit 40.  
 — — Jodgehalt 23.  
 — — Jodspeicherung 32.  
 — Gewicht, Ernährungseinfluß 174.  
 — — jahreszeitliche Schwankungen 181.  
 — — beim Menschen 6, 7.  
 — — auf Geschwulstwachstum 116.  
 — Hunger- und Fütterungsreaktion nach Entnervung 14.  
 — Hyperplasie, nach Acetonitril 194.  
 — — und Ernährung siehe Ernährung.  
 — — Jodgehalt bei 33 ff.  
 — — nach Jodmangel 62, 177.  
 — — Jodwirkung siehe Jod und Jodverbindungen.  
 — — nach Kohlfütterung 177, 184.  
 — — kompensatorische 9, 10, 163, 164, 178, 179, 184.  
 — — kompensatorische, Jodwirkung auf 10, 35, 36, 184.  
 — — u. Licht 169, 180, 181.  
 — — nach Pankreasentfernung 432.  
 — — bei Schwangerschaft 212.  
 — — nach Teer 194.  
 — — nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappen 204.  
 — Innervation und Sekretabgabe 11.  
 — Jodgehalt siehe Jodgehalt.  
 — Jodverteilung in 25.  
 — kindliche 7, 23, 55.  
 — kompensatorische, Hypertrophie 9, 163, 166, 179, 184.  
 — — — Hypophysenvorderlappen auf 206.  
 — auf Körpergewicht siehe Körpergewicht.  
 — Lymphgefäßsystem 9.  
 — Nervenversorgung 9.  
 — pathologische Anatomie 54, 55.  
 — auf Pulsfrequenz 12, 13, 51, 69, 71, 72, 74, 75, 76, 87, 139.  
 — auf Sekretionen 156.  
 — Teilentfernung bei Morbus Basedow 54.  
 — Thyreoglobulingehalt 16, 17, 30, 31.  
 — Thyroxingehalt 30, 36, 205.  
 — auf Verdauungskanal siehe Darmtätigkeit.  
 — vergleichende Anatomie 5 ff.  
 — auf Wasserhaushalt 149 ff.
- Schilddrüse, Wechselbeziehungen, Hypophysenvorderlappen 196 ff.  
 — — Hypophysenhinterlappen 209, 210.  
 — — Hoden 213 ff.  
 — — Ovar 210 ff.  
 — — Nebenschilddrüsen 215, 216.  
 — — Nebennierenrinde 216 ff.  
 — — Nebennierenmark 218 ff.  
 — — Thymus 463, 464.  
 — — Inselzellen des Pankreas 430 ff.  
 — — Epiphyse 477.  
 — — bei Winterschlaf 179.  
 — — auf Wundheilung 83.  
 — — auf Zentralnervensystem siehe Zentralnervensystem.
- Schilddrüsenentfernung, allgemeine Folgen 63 ff.  
 — — auf Antikörperbildung 116.  
 — — Beziehung zu Tetanie 16, 17.  
 — — auf Chloridhaushalt 153.  
 — — auf Eiweißstoffwechsel 118, 125 ff.  
 — — auf experimentellem Pankreasdiabetes 432.  
 — — auf Fettstoffwechsel 133.  
 — — bei Graviden auf Feten 109.  
 — — auf innere Organe 107.  
 — — auf Kohlehydratstoffwechsel 129 ff.  
 — — beim Kaltblüter 4, 91 ff.  
 — — auf Metamorphose 4, 91, 163, 167.  
 — — und parathyreopive Wachstums-  
 — — hemmung 37, 38.  
 — — auf Salzhaushalt 64, 149, 152 ff.  
 — — Säugetier 63, 103 ff.  
 — — auf Säuren-Basengleichgewicht 152 ff.  
 — — Vögel 99.  
 — — auf Wärmeregulation 145 ff.  
 — — auf Wasserhaushalt 64, 149 ff.  
 — — auf Winterschlaf 179.  
 — — und Zentralnervensystem 137.
- Schilddrüsenhistologie zu Funktion 162 ff.; siehe auch Schilddrüsenstruktur und -funktion.
- Schilddrüsenhormon im Blut bei Morbus Basedow 53, 54.  
 — — — nach Jodzufuhr 190, 191.  
 — — — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 81.  
 — — Gehalt im Körper, normal 170.  
 — — Nachweis im Blut siehe auch Jodgehalt des Blutes.  
 — — Nachweis im Blut 12, 17, 52 ff., 71, 72, 79, 81, 193, 219.  
 — — Verteilung und Ausscheidung nach Zufuhr 77 ff.
- Schilddrüsenhormonabgabe, jahres-

- zeitliche Schwankungen beim Kaltblüter 168, 169.
- Schilddrüsenhormonabgabe, zeitliche Schwankungen bei Säugetieren 181.
- — — bei Vögeln 169.
- nach Kohlfütterung bei Jodmangel 190.
- Physiologie, kaltblütige Wirbeltiere 167ff.
- — Vögel 169ff.
- — Säugetiere 170ff.
- Stärke der normalen 170ff.
- zu Wärmeregulation 179.
- Schilddrüsenhormonzufuhr auf Adrenalinabgabe 219.
- auf anaerobe Stoffwechselforgänge 126.
- Angriffsort 82ff.
- auf Antikörperbildung 116.
- auf Auge 144, 145; siehe auch Exophthalmus; Pupille.
- auf Blutjod 79.
- Dosis und Wirksamkeit 76, 77, 83, 118ff.
- und Eiweißstoffwechsel 4, 125, 126, 128.
- auf Fettstoffwechsel 133ff.
- auf Gasstoffwechsel 4, 21, 39, 73, 74ff., 83, 97, 118ff.
- Gewöhnung 87, 88.
- auf Grundumsatz 4, 39, 74, 83, 118ff.
- Speicherung des Hormons 80ff.
- auf hyperplastische Schilddrüse 165.
- auf innere Organe 113.
- Jodausscheidung nach 77ff.
- Kaltblüter 92ff.
- auf Kohlehydratstoffwechsel 130ff.
- auf Kohlensäureabgabe 38, 74, 76, 77, 83, 120, 122, 124, 125.
- auf Körpergewicht 12, 38, 39.
- bei Kretinismus 49.
- kumulative Wirkung 76.
- auf Leberglykogen 54.
- auf Metamorphose 4, 17, 18, 21, 40, 79ff. 92ff.
- bei Myxödem 3, 4, 39, 72, 152, 171.
- auf Phosphatstoffwechsel 136, 137.
- Resorption 71ff.
- auf Salzhaushalt 150, 151, 153ff.
- und Sauerstoffmangel 39.
- auf Sauerstoffverbrauch 39.
- — der Schilddrüse 167.
- Schilddrüsenhormonzufuhr auf Säuren-Basengleichgewicht 153ff.
- auf Schilddrüsenstruktur beim Kaltblüter 166, 167.
- — beim Warmblüter 164ff.
- auf Stickstoffabgabe 39.
- auf Stoffwechsel nach Ausschaltung des Nervensystems 82, 83, 101.
- — isolierter Gewebe 83ff.
- auf Struktur und Funktion der Inselzellen 430ff.
- Vergiftungsbild 38, 68ff.
- — beim Mensch 71ff.
- — Säugetiere 69ff.
- — Vogel 100, 101.
- bei Vögeln 99ff., 166, 189.
- auf Wachstum nach Hypophysektomie 199, 200.
- auf Wärmeregulation 147ff.
- auf Wasserhaushalt 4, 150ff.
- auf Winterschlaf 179.
- Wirbellose 88ff.
- Wirkungseintritt, 73, 74, 120.
- Schilddrüsenmangel, Theorie 64, 65.
- Schilddrüsenstoffe, Chemie 5, 15ff.
- Schilddrüsenstruktur nach Insulin 433.
- bei Metamorphose 162, 163, 167, 168.
- — bei Hunger und Nahrungszufuhr 14, 15, 172ff.
- nach Gallenstauung 181.
- nach Pankreasgangunterbindung 181.
- nach Schilddrüsenhormonzufuhr 164ff.
- zu Stoffwechsel beim Kaltblüter 168, 169.
- nach Teilentfernung 163, 164.
- bei Urämie 181.
- und -funktion beim Kaltblüter 162, 163.
- — beim Säugetier 163, 164.
- — Temperatureinfluß 178.
- Schleimhautgefäße nach Nebenschilddrüsenentfernung 245, 256.
- Schwangerschaft auf experimentellem Pankreasdiabetes 311.
- auf Insulinempfindlichkeit 443.
- auf Morbus Basedow 51.
- auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 212.
- und Tetanie 227, 291.
- Schwefel im Blut nach Schilddrüsenhormonzufuhr 155.
- auf experimentelle Hyperthyreose 192.



- Schwefelausscheidung nach Thyroxin 155.  
 Schwefelgehalt des Insulin 337, 338.  
 Sekretin auf Insulinabgabe 422.  
 Sekretionen nach Schilddrüsenentfernung und Schilddrüsenhormonzufuhr 156ff.  
 Sektionsbefund nach akuter parathyreopriver Tetanie 256, 257.  
 — nach Insulinzufuhr 357.  
 — nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 274.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 71, 100.  
 Sexuelle Frühreife siehe Pubertas praecox.  
 Silicat siehe Kieselsäure.  
 Skelet, Kalkablagerung nach Nebenschilddrüsenentfernung 259ff.  
 Skeletausbildung bei Guadininvergiftung 230, 231.  
 — bei Morbus Basedow 50.  
 — bei Myxödem 46, 112.  
 — bei Nebenschilddrüsenmangel 257ff.  
 — nach Schilddrüsenentfernung beim Säugetier 63, 91, 104, 161.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 112.  
 — nach Thymuszufuhr 457ff.  
 Skorbut siehe Avitaminosen.  
 Speichelsekretion nach Schilddrüsenhormonzufuhr 156.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 156.  
 Spezifisch dynamische Wirkung nach Schilddrüsenentfernung 117.  
 — — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 123.  
 Splanchnicus, Beziehung zu Insulin-Adrenalinantagonismus 428.  
 Splanchnicuserregbarkeit siehe Sympathicuserregbarkeit.  
 Stanniusche Körperchen 303, 308, 336, 347.  
 — — Insulingehalt 347.  
 Star siehe Katarakt.  
 Status thymicolymphaticus 448.  
 Staub-Effekt 416, 417.  
 Stickstoffabgabe nach Schilddrüsenentfernung im Harn 125.  
 — — im Hunger 126.  
 — — — (praemortal) 126.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 39, 126, 127, 152, 155.  
 Stoffwechsel nach Hypophysektomie 199, 200.  
 — bei Hypothyreose 4, 47, 49, 75, 170, 171.  
 Stoffwechsel isolierter Organe nach Schilddrüsenhormonzufuhr 83ff.  
 — nach Jodzufuhr 188.  
 — bei Kaltblütern und Schilddrüsenfunktion 168.  
 — bei Morbus Basedow 4, 50.  
 — nach Schilddrüsenentfernung u. hormonzufuhr 4, 74, 75, 116ff.; siehe auch Gasstoffwechsel, Grundumsatz, Eiweißstoffwechsel usw.  
 — bei Nebenschilddrüsenmangel 247ff., 261.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr bei thyreoidektomierten Tieren 121.  
 — nach Sympathicusreiz der Schilddrüse 12.  
 — nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappen 205, 206.  
 Strontiumsalze auf parathyreoprive Tetanie 262.  
 Strophanthin nach Schilddrüsenhormonzufuhr 140.  
 — nach Thyreoidektomie 138.  
 Struma siehe Schilddrüse und Kropf.  
 Strychnin, Giftigkeit nach Schilddrüsenhormonzufuhr 161.  
 — auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 193.  
 Sublimat, Vergiftung nach Schilddrüsenentfernung 160.  
 Sulfat in Ödem nach Schilddrüsenhormonzufuhr 152.  
 Sympathicus und Hormonabgabe der Inselzellen 419.  
 Sympathicusentfernung auf Blutzuckersenkung nach Insulin 392.  
 — der Schilddrüse und Hypophysenvorderlappenwirkung 208.  
 Sympathicuserregbarkeit nach Schilddrüsenhormonzufuhr 141ff.  
 Sympathicusreizung und -durchtrennung auf Schilddrüsenhormonabgabe 11ff., 32, 173, 174.  
 — und -entfernung auf Nebenschilddrüsenhormonabgabe 286.  
 Synthalin auf experimentellem Pankreasdiabetes 311.  
 — auf Inselzellen des Pankreas 424.  
 Teer, Wirkung auf Schilddrüse 194.  
 Tellursäure, Synthese nach Schilddrüsenentfernung 159.  
 Temperatur siehe auch Wärmeregulation.  
 — Einfluß auf Acetonitrilempfindlichkeit 179.

- Temperatur, Einfluß auf Blutzuckerwirkung des Insulins 368.
- — auf Fellpigment nach Schilddrüsenentfernung und -hormonzufuhr 148.
- — auf Hormonabgabe der Inselzellen 422.
- — auf Insulinempfindlichkeit 368.
- — auf Metamorphose, physiologische 178.
- — auf Metamorphosebeschleunigung durch Schilddrüsenhormon 95.
- — nach Pankreasentfernung bei Kaltblütern 307.
- — auf parathyreoprive Tetanie 246, 264, 269.
- — auf Sauerstoffverbrauch bei experimentellem Pankreasdiabetes 330, 331.
- — auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 178, 179.
- — auf Zuckerstoffwechsel bei experimentellem Pankreasdiabetes 330, 331.
- Tetanie, Berufs- 226.
- nach Kropfentfernung beim Menschen 226.
- bei Lactation 227.
- nach Nebenschilddrüsenentfernung beim Menschen 226.
- Nebenschilddrüsenveränderungen 227.
- parathyreoprive, akute 240ff.
- — chronische 257ff.
- — Geschichte der Calciumwirkung 231.
- — bei Pflanzenfressern 239.
- nach Schilddrüsenhormonzufuhr 138.
- bei Schwangerschaft 227.
- Tetaniebereitschaft bei Nebenschilddrüsenmangel 257ff., 263ff.
- Tetanieserum auf Froschherz 250.
- Tetrabromthyronin 44.
- Tetrachlorthyronin 44.
- Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin-Fieber, Insulinwirkung 408.
- nach Schilddrüsenentfernung 147.
- Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin auf Schilddrüsensekretion 180.
- Wirkung nach Thyroxinzufuhr 158.
- Thalliumacetat auf Schilddrüsenstruktur 191.
- Thebain, Wirkung nach Schilddrüsenhormonzufuhr 158.
- Theophyllin und Theobromin auf Schilddrüsenstruktur und -funktion 194.
- Thoriumsalze auf parathyreoprive Tetanie 263.
- Thymol, Wirkung auf Schilddrüse 194.
- Thymus, akzessorische, in Nebenschilddrüsen 224, 239.
- Anatomie, Entwicklungsgeschichte, Histologie 446, 447.
- — anatomische Beziehung zu Nebenschilddrüsen 224, 239.
- bei Morbus Basedow 51.
- Wechselbeziehungen, Keimdrüsen 450, 460ff.
- — Hypophyse 462.
- — Nebennieren 462.
- — Schilddrüse 463, 464.
- — Nebenschilddrüsen 464, 465.
- — Epiphyse 478.
- Thymusentfernung bei Kaltblütern 448; bei Vögeln 450; bei Säugetieren 451.
- Thymusextrakte auf Wachstum 459, 460.
- Thymushyperplasie bei Morbus Basedow 464.
- Thymusinvolution 447.
- bei Myxödem 463.
- Thymuszufuhr auf Calciumstoffwechsel 450, 452ff., 458ff.
- bei Wirbellosen 448; bei Kaltblütern 449; bei Vögeln 451; bei Säugetieren 457.
- auf Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons 465.
- Thyreoglandol 15, 148.
- Thyreoglobulin, Isolierung 16.
- Jodgehalt 16.
- Nachweis durch Anaphylaxie 72.
- — im Blut 12, 17, 71, 72.
- pharmakologische Eigenschaften 17, 21, 72, 73.
- Resorbierbarkeit 71ff.
- in Schilddrüsenvenenblut nach Sympathicusreiz 12.
- Synthese in Schilddrüse nach Jodzufuhr 31, 190.
- Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse 16, 17, 30, 31.
- Thyreoglobulinzufuhr, Jodausscheidung 77.
- Thyreoidca siehe Schilddrüse.
- Thyreoidektomie siehe Schilddrüsenentfernung.
- Thyreotropes Hormon 201; siehe auch Hypophysenvorderlappen.
- Thyrojodin siehe Jodothyren.
- Thyronin 44.

- Thyroxamin 44.  
 Thyroxin auf Acetaldehydbildung bei Autolyse 135.  
 — auf Atheromatose 134.  
 — l- und d-Form, biologische Wirksamkeit 21.  
 — auf Fische 99.  
 — auf Hypophysenvorderlappen 209.  
 — -Insulin, Antagonismus 434, 435.  
 — -Isolierung aus Schilddrüse 19.  
 — auf Kaltblüterherz 87, 142.  
 — auf Kohlenstoff des Blutes 133.  
 — Nachweis in Blut und Organen 78, 79, 81.  
 — Resorption und Ausscheidung 72ff.  
 — Speicherung nach Zufuhr 80ff.  
 — auf Stoffwechsel siehe Schilddrüsenhormonzufuhr.  
 — -Synthese 5, 20.  
 — auf Wachstum 109ff.  
 — Zufuhrweg und Wirksamkeit 72, 73, 170, 171.  
 Thyroxingehalt der Schilddrüse 30, 36.  
 — der Schilddrüse, nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappen 205.  
 Thyroxinpeptide 44, 72.  
 Thyroxinzufuhr, Jodausscheidung 78.  
 — auf Schilddrüsenstruktur 165.  
 Totenstarre nach Insulin 356, 410.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 136.  
 Transplantation der Bauchspeicheldrüse bei experimentellem Pankreasdiabetes 312.  
 — — Veränderung an Inseln 303, 304.  
 — der Nebenschilddrüsen 225, 238, 239.  
 — der Schilddrüse 4, 10, 11, 98, 168.  
 — des Thymus 447.  
 Tryptophan in Schilddrüse 19.  
 — — bei Hunger und Nahrungszufuhr 175.  
 Tumorwachstum nach Insulin 411.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 116.  
 Tyrosin in Schilddrüsenprotein 19.  
 Überhitzung siehe Temperatur.  
 Ultraviolettlicht auf Insulin 342.  
 — auf Nebenschilddrüsenhormon 236.  
 — und Nebenschilddrüsenstruktur und -funktion 289.  
 Ultraviolettlicht auf parathyreooprive Tetanie 268.  
 — auf Schilddrüse 180.  
 Unterkühlung siehe Temperatur.  
 Urämie, Einfluß auf Schilddrüse 181.  
 Uterusbewegung nach Insulin 410.  
 — nach Schilddrüsenentfernung u. -hormonzufuhr 141.  
 Vagus siehe auch autonomes Nervensystem.  
 Vagusausschaltung, auf Hormonabgabe der Inselzellen 413, 415, 419, 420.  
 — auf Insulinwirkung 368.  
 — auf Struktur der Nebenschilddrüsen 286.  
 Vaguserregbarkeit nach Insulin 410.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 142ff.  
 Vasokonstriktorische Substanz im Blut bei Hyperthyreose 51, 52, 115.  
 Vasopressin auf Insulinwirkung 441.  
 Vegetatives Nervensystem und Jodgehalt der Schilddrüse 32.  
 Verkalkung der Organe nach Ergosterin bei parathyreooprive Tetanie 268.  
 — der Organe nach Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 274.  
 Vitamin A auf experimentelle Hyperthyreose 195.  
 — D auf Knochen nach Schilddrüsenentfernung 161.  
 Vitamine auf experimentelle Hyperthyreose 195.  
 Vitaminmangel siehe Avitaminosen.  
 Vorderlappensexualhormon auf Blutzucker 440.  
 Wachstum nach Acetonextrakt der Nebenschilddrüsen 237.  
 — nach Acetonextrakt aus Thymus bei Kaulquappen 450.  
 — nach Hypophysektomie 199, 200.  
 — bei Insulinzufuhr 411.  
 — bei Morbus Basedow 50.  
 — bei Myxödem 46.  
 — bei Nebenschilddrüsenhormonzufuhr 285.  
 — bei Nebenschilddrüsenmangel 257ff.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 63, 92, 99, 103ff.  
 — bei Schilddrüsenhormonzufuhr 109ff., 115.  
 — — nach Hypophysektomie 199, 200.

- Wachstum nach Thymusentfernung und -zufuhr beim Vogel 450, 451; beim Säugetier 452 ff., 457.  
 — nach Thymusextrakt 459, 460.  
 Wärmepolypnoe bei Nebenschilddrüsenentfernung 264.  
 — auf parathyreoprive Tetanie 246.  
 Wärmeregulation bei experimentellem Pankreasdiabetes 330, 331.  
 — nach Insulin 407.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 246, 256.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 64, 145 ff.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 147 ff.  
 Wärmestich nach Schilddrüsenentfernung 146.  
 Wasserabgabe, extrarenale, nach Schilddrüsenhormonzufuhr 152.  
 Wasserhaushalt nach Insulin 404, 405.  
 — und Insulinempfindlichkeit 368.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 255.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 64, 149 ff.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 4, 150 ff.  
 Winterschlaf, Hormonabgabe der Inselzellen 422.  
 — Insulinwirkung 357, 407, 435.  
 — und Körpertemperatur nach Schilddrüsenhormonzufuhr 148, 435.  
 — und Schilddrüsensekretion 179.  
 Wirbellose, Schilddrüsenhormonzufuhr 88 ff.  
 Wundheilung durch Schilddrüsenapplikation 83.  
 Zahnausbildung bei Hypothyreose 46, 47, 64, 106.  
 Zahnausbildung bei Nebenschilddrüsenmangel 226, 260, 261.  
 Zentralnervensystem siehe auch Großhirnentfernung.  
 — Erregbarkeit und Calciumgehalt bei Tetanie 231.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 241.  
 — und parathyreoprive Krämpfe 244, 245.  
 — Schädigungen nach Nebenschilddrüsenentfernung 257.  
 — nach Schilddrüsenentfernung 107, 137.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 82, 138.  
 Zinksalze auf experimentelle Hypothyreose 192.  
 Zirbeldrüse siehe Epiphyse.  
 Zuckerbildung nach Insulin 388 ff.  
 — nach Pankreasentfernung aus Eiweiß 325.  
 — — aus Fett 327, 328.  
 — — aus Glykogen 324, 325.  
 — — aus Milchsäure, Dioxyaceton, Glycerin 328, 329.  
 Zuckergehalt im Harn bei Diabetes 304, 305.  
 — im Muskel nach Schilddrüsenhormonzufuhr 132.  
 Zuckerschwelle der Nieren bei experimentellem Pankreasdiabetes 314, 315.  
 — der Nieren nach Insulin 406.  
 Zuckertoleranz nach Entfernung des Ganglion coeliacum 419.  
 — Insulinwirkung auf 366.  
 — nach Nebenschilddrüsenentfernung 247, 248.  
 — nach Schilddrüsenhormonzufuhr 130.  
 Zwerchfell, Krampf bei Tetanie des Menschen 226.