

Die Schilddrüse und die fermentativen Prozesse.

Von

Privatdozent **A. Juschtschenko.**

(Aus dem biologisch-chemischen Laboratorium des Institutes für experimentelle Medizin zu St. Petersburg.)

(Der Redaktion zugegangen am 28. August 1911.)

Die Funktion der Drüsen mit innerer Sekretion interessiert momentan sowohl Biologen wie praktische Ärzte: dabei weisen die Erscheinungen, welche wir am Krankenbett beobachten, eine viel nähere Beziehung zu den Fragen der inneren Sekretion auf, als es die Experimente der Physiologen ergeben.

Mit jedem Tage geradezu wächst in allen Gebieten der praktischen Medizin die Zahl der Beobachtungen über die Abhängigkeit vieler Erkrankungen von Störungen in der Funktion der Drüsen mit innerer Sekretion. Besonders viel derartiger Beobachtungen fallen in das Gebiet der Nerven- und Geisteskrankheiten.

Außer den bekannten Beziehungen zwischen Erkrankung von Drüsen mit innerer Sekretion und solchen Krankheitsbildern wie Kretinismus, Infantilismus, Myxödem, der Basedowschen Krankheit und der Akromegalie nimmt man in den letzten Jahren noch einen Zusammenhang zwischen innerer Sekretion einerseits und epileptischen, eklamptischen und migräneartigen Erkrankungen andererseits an. Hierzu kommen einige Formen von Psychasthenie, myotonische Erscheinungen, Paramyoclonus multiplex, Paralysis agitans u. a.; von psychischen Erkrankungen gehören hierzu: die Erkrankungen der Involutionsperiode, die maniakalisch-depressiven Psychosen und die Psychosen aus der Gruppe der Dementia praecox und Katatonie.

Viele Degenerationserscheinungen lassen sich durch Erkrankung von Drüsen mit innerer Sekretion erklären. Auch

stimmen die Resultate der pathologisch-anatomischen Untersuchungen an Drüsen mit innerer Sekretion bei Geistes- und Nervenkrankheiten vollkommen mit den klinischen Beobachtungen überein. Am genauesten erforscht sind die Beziehungen zwischen Geisteskrankheit und Degeneration einerseits und Störungen in der Funktion des Schilddrüsenapparates, d. h. der Schilddrüse und der Epithelkörperchen (= gland. parathyreoid.).

Es muß hier bemerkt werden, daß es in einigen Fällen gelingt, bei thyreoidektomierten Hunden ein Krankheitsbild zu erzielen, das etwas an die katatonischen Erscheinungen beim Menschen erinnert (Blum, Juschtschenko u. a.). Die Literatur über den Schilddrüsenapparat ist enorm und dennoch sind wir noch sehr weit von einem wirklichen Verständnis für die Funktion dieses wichtigen, augenscheinlich für das Leben aller Säugetiere unentbehrlichen Organes entfernt. Vor allem ist die Rolle dieses Organs bei Fleisch- und Pflanzenfressern ohne Zweifel eine verschiedene. Während die fleischfressenden Tiere nach Entfernung des Schilddrüsenapparates unter akuten tetanischen Erscheinungen verenden, überstehen die Pflanzenfresser die Operation relativ leicht, leben ziemlich lange danach und gehen gewöhnlich an Kachexie zugrunde. Diese Differenz zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern hängt nicht nur von der verschiedenen Lage der glandulae parathyreoid. und dem Vorhandensein von akzessorischen Schilddrüsen, sondern auch von der Art der Nahrung ab. Füttert man Fleischfresser nach der Thyreoidektomie mit Pflanzennahrung und Milch, so kann man sie lange am Leben erhalten.

Interessant in dieser Beziehung sind die Beobachtungen von Almagia, welcher fand, daß thyreoidektomierte Hündchen, die mit der Milch der gesunden Mutter ernährt werden, sich gut fortentwickeln; sobald man aber die Milch der Mutter abkocht, erkranken die Hunde mit thyreoopriven Erscheinungen.

Was die Beziehungen der eigentlichen Schilddrüse zu glandulae parathyreoid. anbetrifft, so kann man diese Frage, ungeachtet der vielfachen Untersuchungen, welche eine ganze Reihe von Forschern darüber angestellt haben, noch nicht als gelöst betrachten.

Die alte Lehre, daß *glandulae parathyreoid.* aus Bezirken embryonalen Schilddrüsengewebes bestehen und die Schilddrüse im Fall ihrer Erkrankung oder Entfernung vertreten, wird heute von vielen bekämpft. Andererseits gibt es aber auch eine Reihe schwerwiegender Tatsachen, welche gegen die Theorie von der vollen Unabhängigkeit der *glandulae parathyreoid.* sprechen.

Nach letzterer ruft Exstirpation der Schilddrüse nur Erscheinungen einer *Cachexia thyreopriva* hervor, während die Entfernung der Epithelkörperchen zu akuten tetanischen Erscheinungen führt. In den letzten Jahren neigen viele Forscher zu der Ansicht, daß ein inniger funktioneller Zusammenhang zwischen der *glandula thyreoidea* und den *glandulae parathyreoid.* bestehe. Letztere Ansicht scheint auch mir am meisten den Tatsachen zu entsprechen.

Was die spezielle Funktion des Schilddrüsenapparates anbetrifft, so sprechen viele Tatsachen für eine Beziehung zur Produktion eines jodhaltigen Proteids — des Thyreoglobulins. Es existiert eine ganze Reihe von Theorien zur Erklärung der Lebenstätigkeit der Schilddrüse. Von den zeitgemäßen Theorien müssen wir diejenige von Blum erwähnen, welcher eine Entgiftung der toxischen Stoffwechselprodukte in der Drüse selbst mittels Jodierung annimmt. Jedoch erfreut sich diese Lehre jetzt keines Erfolges mehr. Nach der Sekretionstheorie, welche von Oswald aufgestellt und ausgearbeitet wurde, scheidet die Schilddrüse ihr Sekret durch die Lymphwege ins Blut ab, wobei dieses Sekret nach der Lehre einiger Autoren ein Antitoxin darstellt, welches die aus dem Darmtraktus resorbierten oder bei dem normalen Stoffwechsel gebildeten Stoffe unschädlich macht. Weiter verbreitet ist indessen eine andere Theorie, wonach das Schilddrüsensekret für die normale Funktion einiger wichtiger Organe unentbehrlich ist und die Störung in der Funktion letzterer zu Erscheinungen einer Autointoxikation führt.

Nach der Theorie der Hormone gibt die Schilddrüse ein jodhaltiges Eiweiß an das Blut ab, dieses erscheint als Hormon der Dissimilation, erhöht den Stoffwechsel und regt die Herz-tätigkeit, das sympathische Nervensystem, einige Organe mit

innerer Sekretion, wie Hypophysis und Nebennieren, zur Tätigkeit an. Für einige andere Organe aber erscheint das Schilddrüsensekret als Hormon der Assimilation; hierher gehören Knochen, Pankreas und Geschlechtsdrüsen.

Schärfer beleuchtet wird die Tätigkeit der Schilddrüse durch Forschungen, welche sich auf die Beziehungen derselben zur Immunität und zu den Fermenten beziehen. Die Lehren über Immunkörper und Fermente wurden unabhängig von einander ins Leben gerufen, aber mit der Zeit häufte sich ein Tatsachenmaterial an, welches darauf hinwies, daß das Protoplasma der Zelle sich augenscheinlich gleicher Mittel, sowohl zur Lebens-tätigkeit wie zum Selbstschutz, bediene. In gleichem Maße, als sich in der Immunitätslehre der Begriff der Antitoxine und Toxine zu dem allgemeineren der Antigene und Gegenkörper, der Cytotoxine usw. erweiterte, trat auch die Gemeinsamkeit in den Eigenschaften der Immunkörper und Fermente immer mehr hervor. In neuerer Zeit werfen einige Autoren die Frage einer Verschmelzung der Lehren über diese allgemein biologischen Prozesse auf, wobei sie gleichzeitig ihr biochemisches Wesen aufzuklären suchen. Wir besitzen schon eine ganze Reihe von Untersuchungen, welche diese Fragen von einem rein physikalisch-chemischen Standpunkt beleuchten. Dabei hat sich gezeigt, daß die Tätigkeit der Schilddrüse eine Beziehung zu den fermentativen und katalytischen Prozessen aufweist.

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um Beobachtungen über das Verhältnis der Schilddrüse zu einigen Fermenten. Ich untersuchte die Organe gesunder und thyreoidektomierter Hündchen eines Wurfes auf Katalase und Nuclease. Außerdem untersuchte ich das Blut sowohl von gesunden, wie von thyreoidektomierten, wie von mit Schilddrüsenpräparaten gefütterten Kaninchen auf Katalase, Phylokatalase, Nuclease, auf die hämolytischen und antitryptischen Eigenschaften des Serums hin und prüfte auf die Reaktion der Komplementablenkung hin mit Antigen aus Schilddrüse, Herz und syphilitischer Leber. Hier will ich bemerken, daß ich die gleichen Prozesse auch bei verschiedenen Geisteskranken studiert habe: näheres darüber an anderer Stelle.

Aus der einschlägigen Literatur müssen wir die Untersuchungen von Fassin, Marbé, Roger und Garnier, Stepanow u. a. erwähnen, welche zeigten, daß die Entfernung der Schilddrüse bei Tieren zu einer Verminderung der Opsonine und Alexine im Serum führt. Das gleiche ist auch bei an Myxödem erkrankten Menschen beobachtet worden. Führt man Tieren Schilddrüsenpräparate zu, so beobachten wir in deren Blut eine Steigerung des Opsonin- und Alexingehaltes. Es erscheint interessant, daß, wenn man einem vergifteten Tier nur Jodothyryrin zuführt, der Gehalt an Opsoninen nicht zu-, sondern abnimmt und der Tod des Tieres beschleunigt wird. Nach den Untersuchungen von Fassin steht diese Funktion der Schilddrüse mit dem Tod der Eiweißkörper in Zusammenhang. Müller studierte die hämolytische Wirkung des Serums bei Tieren, die ihrer Schilddrüse beraubt waren, und bei solchen, denen Schilddrüsenpräparate zugeführt wurden. Er fand, daß die hämolytischen Eigenschaften des Serums bei Kaninchen und besonders bei Hunden gesteigert werden, wenn man gesunden Tieren entweder per os oder subcutan Schilddrüsenextrakt zuführt; dabei nimmt nicht nur die Menge der Alexine (Komplemente), sondern auch die des Corps sensibilatrice (Amboceptor — Immunkörper) ab.

Die Extirpation der Schilddrüse wirkte im entgegengesetzten Sinne. Das Antitrypsin wird von einigen als Antiferment des Trypsins angesehen. In neuerer Zeit tritt aber ein Zusammenhang zwischen den antitryptischen Eigenschaften des Serums und den Lipoiden zutage. Die in dem normalen Serum enthaltene Antitrypsinmenge kann durch Immunisation der Tiere mit proteolytischem Ferment aus weißen Blutkörperchen oder mit Trypsin aus dem Pankreassekret vermehrt werden. Außerdem nimmt der Gehalt an Antitrypsin im Serum in allen Fällen von Autoimmunisation zu, wenn im Organismus selbst ein Zerfall von eiweißhaltigem Material stattfindet und das dabei abgeschiedene proteolytische Ferment ins Blut übertritt.

Eine Vermehrung des Antitrypsingehaltes wird unter anderem bei vielen Erkrankungen des Menschen und ferner bei Tieren, denen Schilddrüsenpräparate zugeführt wurden, beobachtet. A. Braunstein, K. Meyer u. a.

Das als Katalase bezeichnete Ferment ist in allen Organen und Geweben der Tier- und Pflanzenwelt weit verbreitet und spielt ohne Zweifel eine hervorragende Rolle in den biochemischen Prozessen des Protoplasmas. Der Erforschung dieses Fermentes sind schon viele Untersuchungen gewidmet worden und seine Eigenschaften sind genauer studiert, als die aller anderen Fermente, trotzdem ist die eigentliche Rolle der Katalase im Leben der Zelle bis jetzt unbekannt.

Alle Forscher stimmen in dem Punkte überein, daß diesem Ferment irgend eine wichtige Rolle bei den biochemischen Prozessen der Oxydation und Reduktion zukomme. Es gibt eine ganze Reihe von Hypothesen, welche die unmittelbaren Beziehungen der Katalase zu diesen Prozessen zu erklären suchen: Loew, welcher die Katalase entdeckte, behauptet, daß dieselbe in den Zellen den Überschuß der für die Lebenstätigkeit des Protoplasmas schädlichen Peroxyde zerstöre. Lesser, Senter u. a. halten die Katalase für ein oxydierendes Ferment, welches den Sauerstoff auf einige Körper übertragen soll. Jolles und besonders Ewald schreiben der Katalase die Befreiung des O aus dem Oxyhämoglobin zu. Liebermann und besonders Euler u. a. nehmen an, daß die Katalase eine große Rolle in der Biochemie der Fette spielt, Batelli und Stern endlich führen eine Reihe von Tatsachen zugunsten der Annahme an, daß die Katalase an der Oxydation einiger Stoffe vom Charakter der Alkohole und Aldehyde teilnehme, sie identifizieren also die Wirkung der Katalase mit der Wirkung von Fermenten, die unter dem Namen der Alkoholase und Aldehydase beschrieben sind. Durch die Arbeiten vieler Forscher, besonders Batelli und Stern, ist festgestellt, daß sich in einigen Organen, besonders in der Milz, ein Gegenferment der Katalase, eine Antikatalase befindet, letztere inaktiviert die Katalase bei Gegenwart von Sauerstoff augenscheinlich durch Oxydation derselben.

Man hat ferner in den Organen ein Hilfsferment gefunden, welches die inaktive Katalase verstärkt. Dieses Hilfsferment, die Phylokatalase, wird in reichlicher Menge im Gehirn, den Muskeln und dem Blutserum gefunden.

In einer meiner früheren Arbeiten über den Gehalt an

Lipase, Peroxydase und ebenso Katalase bei Tieren, die entweder ihrer Schilddrüse beraubt waren oder Schilddrüsenpräparate zugeführt bekamen, wurde von mir auch die Frage über die Wirkung der glandula thyreoidea auf den Gehalt an Katalase berührt. Ich konnte mich damals überzeugen, daß der Hyperthyreoidismus zu einer Vermehrung der Katalase führt, während die Entfernung der Schilddrüse besonders bei Hunden eine Verminderung der Katalase im Blut und vielleicht auch in den inneren Organen zur Folge hat. Ich muß bemerken, daß den früheren Bestimmungen der Katalase nach der Methode der Volumbestimmung des freiwerdenden Sauerstoffes einige technische Unzulänglichkeiten anhafteten; so daß ich manchmal an der Richtigkeit der damals gemachten Schlußfolgerungen zweifelte.

Über die Funktion der Nuclease, eines Fermentes, das bei der Spaltung der Nucleoproteide eine Rolle spielt, sind wir genau unterrichtet. Dieses Ferment spaltet den charakteristischen phosphorhaltigen Bestandteil der Nucleoproteide, die Nucleinsäure, in ihre Komponenten, worunter sich unter anderen die Purinkörper und die Phosphorsäure befinden.

Durch Bestimmung letzterer urteilt man über die Tätigkeit der Nuclease. Über die Abhängigkeit letzterer von der Funktion der Schilddrüse fand ich in der Literatur keinerlei Angaben. Ebenso fand ich keine Arbeiten, in denen nach dem Prinzip der Wassermannschen Reaktion bei Untersuchung von Tieren, denen entweder Schilddrüsenpräparate zugeführt wurden oder die der Schilddrüsenfunktion beraubt worden waren, Prüfungen des Serums auf verschiedene Antigene, besonders auf Schilddrüsenextrakt vorgenommen worden wären.

Eigene Experimente.

Bestimmung der Fermente im Blut in den Organen von jungen Hunden.

Bei der Schilderung meiner Experimente beschränke ich mich auf das Notwendigste. Zur Untersuchung auf Katalase und Nuclease in den Organen von Hunden wählte ich Hündchen

von einem Wurf, welche im Laboratorium von einer gesunden Hündin, die schon lange hier lebt, zur Welt gebracht worden waren.

Unter den acht am 5. II. 1910 geborenen Hündchen waren sechs männlichen und zwei weiblichen Geschlechts. Eines der letzteren ging bald nach der Operation zugrunde. Alle übrigen Hündchen wurden vor dem Beginn der Versuche mit Fleisch und Brot gefüttert, 4—5. Tage vor der Operation wurden sie in einem eisernen Käfig untergebracht und hier die ganze Zeit mit Weißbrot ($\frac{1}{2}$ Pfund) und Milch ($\frac{1}{2}$ Flasche täglich) gefüttert.

Hündchen Nr. 2, weibl., 2 Monate 3 Tage alt, Gewicht 3950 g, Temp. $38,4^{\circ}$, wurde durch Verblutung aus der Carotis getötet.

Hündchen Nr. 8, männl., 3 Monate 10 Tage alt, Gewicht 5400 g, Temp. $38,8^{\circ}$, getötet durch Verblutung aus Carotis.

Hündchen Nr. 1, männl., 2 Monate 4 Tage alt, Gewicht 3640 g, Temp. $38,9^{\circ}$, wurde thyreoidektomiert, danach Krampfanfälle, Rigidität der Muskeln, Unbeholfenheit usw. Das Hündchen wurde 28 Tage nach der Operation bei einem Gewicht von 4410 g und einer Temp. von $37,9^{\circ}$ g getötet.

Hündchen Nr. 7, männl., 3 Monate 3 Tage alt, Gewicht 5075 g, Temp. $38,3^{\circ}$. Entfernung der rechten Schilddrüsenhälfte. Nach dieser Operation behielt das Tier sein gutes Aussehen. Sechs Tage nach der ersten Operation wurde bei einem Gewicht von 5900 g und einer Temp. von $38,4^{\circ}$ auch die zweite Hälfte der Schilddrüse entfernt. Am 4. Tage nach der Operation war der Hund wenig beweglich, apathisch, fraß wenig, die Extremitäten waren rigid, häufiges Zittern. Am 5. Tag wurde das Tier vom Wärter in schweren Krämpfen vorgefunden, darauf Unruhe und späterhin Schwächezustand bei erschwerter Atmung. Temp. $37,1^{\circ}$. Es wurden 120 ccm physiologischer Kochsalzlösung subcutan und 60 ccm per anum zugeführt. Nach 2 Stunden ging das Tier wieder umher, obgleich es augenscheinlich ganz benommen war. Rigidität der Muskeln. Am 6. Tage wieder schwerer Allgemeinzustand, während dem das Tier durch Eröffnung der Carotis getötet wird.

Hündchen Nr. 6, männl., 3 Monate alt. Gewicht 5550 g.

Temp. 38,9°. Bei Befestigung des Tieres auf dem Operationstisch wurde leider unvorsichtigerweise der rechte Hinterfuß beschädigt. Bei der Operation wurde die ganze rechte Hälfte der Schilddrüse entfernt und von der linken Hälfte nur das obere Drittel zurückgelassen, jedoch unterbunden. Am nächsten Tage röchelt das Tier, die Augen sind trübe. Es werden 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung subcutan eingeführt. Besserung, jedoch will das Tier nicht fressen. Abends 100 ccm Milch per anum. Am 3. Tage weitere Besserung, das Tier beginnt zu fressen. Am 4. Tage dasselbe. Das Hündchen geht umher, hinkt. Keine deutliche Rigidität der Muskeln. Am 5. Tag nimmt das Tier schon etwas Brot zu sich. Gewicht 5350 g, Temp. 39,0°. Am 6. Tag plötzlicher Exitus während meiner Abwesenheit, nach Angabe des Wärters im Anschluß an einen Krampfanfall. Die Organe wurden 6 Stunden nach dem Tode entnommen. Neben der Trachea wurde ein kleiner Abszeß gefunden.

Hündchen Nr. 4, männl., 2 Monate 15 Tage alt. Gewicht 4460 g, Temp. 38,9°. Vollständige Thyreoidektomie. 20 Stunden nach der Operation ist der Hund munter, zutulich, trinkt Milch. 30 Stunden nach der Operation Krampfanfälle, nach denen das Tier jämmerlich heult und nicht umhergehen kann. Tod 40 Stunden nach Thyreoidektomie. Die inneren Organe wurden nach 8 Stunden entnommen.

Hündchen Nr. 5, männl., 2 Monate 20 Tage alt, Gewicht 5500 g, Temp. 28,9°. Vollständige Thyreoidektomie. Während 24 Stunden guter Allgemeinzustand. Krampfanfall 26 Stunden nach Operation, erschwerte Atmung. Während des Anbindens an den Tisch Exitus.

Das Blut zur Untersuchung wurde am lebenden Tier aus der Ohrvene oder bei maximalem Aderlaß aus der Carotis entnommen und sofort im Verhältnis von 1 : 10 verdünnt. Die inneren Organe wurden nach der Entnahme zerkleinert und während zweimal 24 Stunden mit kalter physiologischer Kochsalzlösung bei Zusatz von Chloroform und Toluol extrahiert, erst dann wurden die Extrakte auf ihren Gehalt an Nuclease und Katalase geprüft. Der Katalasegehalt im Blut wurde folgendermaßen bestimmt: Zu einer bestimmten Menge einer ungefähr

1%igen Lösung von Wasserstoffsperoxyd wurde eine bestimmte Menge Blut oder Organextrakt zugesetzt; diese Mischung wurde in einem Kölbchen auf eine halbe Stunde bei einer Temperatur von $37,5^{\circ}$ in den Thermostaten gestellt, gleichzeitig mit einem Kölbchen mit der gleichen Menge von Wasserstoffsperoxydlösung, aber ohne katalasehaltigen Extrakt. Nach einer halben Stunde wurde ein Teil (1—2 ccm) vom Inhalt jeden Kölbchens mit $1/50$ -n-Lösung von Kaliumpermanganat titriert. Die Differenz zeigte die Menge des Wasserstoffsperoxyds an, welche im ersten Kölbchen durch die Katalase zerlegt worden war. Hieraus wurde die Menge des H_2O_2 auf 10 ccm Extrakt, d. h. 1 g Organ (resp. 1 ccm Blut) berechnet.

Die Tätigkeit der Nuclease wurde aus der Menge des bei der fermentativen Spaltung einer Lösung von nucleinsaurem Natron aus Hefenucleinsäure freiwerdenden anorganischen Phosphors (P_2O_5) bestimmt. Zu diesem Zwecke wurden 10 ccm der Blutlösung oder 10 ccm des Organextraktes in einem Kölbchen mit 10 ccm einer 1%igen Lösung von nucleinsaurem Natron vermischt. Nach Hinzufügung einiger Tropfen Chloroform und Toluol wurde das Kölbchen in den Thermostaten gestellt, gleichzeitig mit einem anderen Kontrollkölbchen, in welchem die Nuclease vor dem Zusatz von 0,1 ccm nucleinsäuren Natrons durch Kochen inaktiviert worden war. Die Kölbchen blieben gewöhnlich während 24—25 Stunden im Thermostaten, worauf ihr Inhalt in Porzellanschälchen übergossen und gut getrocknet wurde, worauf dann die Bestimmung des anorganischen Phosphors (P_2O_5) nach den Methoden von Stutzer und Neumann stattfand.

Die Menge des anorganischen Phosphors (P_2O_5) in dem zweiten Kontrollkölbchen entspricht dem in 10 ccm Extrakt (= 1 g Organ) und in 10 ccm der 1%igen Lösung (= 0,1) von nucleinsaurem Natron enthaltenen Gehalt an anorganischem Phosphor. Die Menge des Phosphors im ersten Kölbchen war größer und aus diesem Überschuss läßt sich auf die fermentative Wirkung der in 1 g des untersuchten Organes enthaltenen Nuclease schließen.

Tabelle I.

Das durch 1,0 g Organ aus 0,1 g nucleinsaurem Natrium in Freiheit gesetzte P_2O_5 in Milligramm entspricht dem Nucleasegehalt der untersuchten Organe.

P_2O_5 in mg.

Organe junger Hunde		Nr. 2	Nr. 8	Nr. 1	Nr. 7	Nr. 6	Nr. 5	Nr. 4
		ge- sund	ge- sund	Thyre- idekt. vor 28 Tagen	Thyre- idekt. vor 6 Tagen	Thyre- idekt. vor 6 Tagen	Thyre- idekt. vor 26 Std.	Thyre- idekt. vor 40 Std.
Leber	ungekocht	11,08	11,59	10,63	11,31	9,27	11,03	10,92
	gekocht .	2,65	3,46	3,47	3,67	3,09	3,17	3,09
	Ferment .	8,43	8,13	7,16	7,64	6,18	7,86	7,83
Nieren	ungekocht	12,74	12,56	10,28	10,27	8,73	8,47	8,91
	gekocht .	4,37	3,63	2,99	3,17	2,96	3,89	3,09
	Ferment .	8,37	8,93	7,29	7,10	5,76	4,58	5,82
Milz	ungekocht	11,02	12,49	10,02	10,27	8,17	9,68	9,46
	gekocht .	2,82	2,96	2,60	3,43	2,83	3,36	3,38
	Ferment .	8,20	8,53	7,42	6,84	5,34	6,32	6,08
Gehirn	ungekocht	9,98	9,65	5,19	6,31	5,37	5,64	7,26
	gekocht .	1,88	2,01	3,59	2,55	2,68	2,82	3,65
	Ferment .	8,10	7,64	1,60	3,76	2,69	2,82	3,61
Herz	ungekocht	4,87	5,37	4,31	4,52	4,69	—	—
	gekocht .	3,09	3,09	3,10	3,20	3,72	—	—
	Ferment .	1,78	2,28	1,21	1,32	1,97	—	—
Hoden	ungekocht	—	8,17 ¹⁾	4,94 ¹⁾	—	—	—	—
	gekocht .	—	3,45	2,15	—	—	—	—
	Ferment .	—	4,72	2,79	—	—	—	—
Blut, gesund	ungekocht	2,12	2,15	2,02	2,16	2,16	2,29	2,03
	gekocht .	1,07	0,95	1,14	1,14	1,01	1,02	0,88
	Ferment .	1,05	1,20	0,88	1,02	1,15	1,27	1,14
Blut, thyreoidekt.	ungekocht	—	—	1,77	2,41	—	—	—
	gekocht .	—	—	1,30	1,91	—	—	—
	Ferment .	—	—	0,47	0,50	—	—	—

¹⁾ Zur Bestimmung des Nucleasegehaltes in den Hoden wurde ein Extrakt nicht aus 1 g Organ, sondern nur aus 0,5 g auf je 0,1 g nucleinsaures Natron benutzt.

Tabelle I.

Fortsetzung.

Die durch 1.0 g Organ zersetzte Wasserstoffsperoxydmenge in Grammen entspricht dem Katalasegehalt der untersuchten Organe.

Organe junger Hunde	Nr. 2 ge- sund	Nr. 8 ge- sund	Nr. 1 Thyreoi- idekt. vor 28 Tagen	Nr. 7 Thyreoi- idekt. vor 6 Tagen	Nr. 6 Thyreoi- idekt. vor 6 Tagen	Nr. 5 Thyreoi- idekt. vor 26 Std.	Nr. 4 Thyreoi- idekt. vor 40 Std.
Leber	10,40	9,85	5,57	9,12	6,48	11,20	10,28
Nieren	7,55	6,80	3,92	6,06	3,98	4,16	3,24
Milz	0,62	0,64	0,43	0,61	0,51	0,47	0,30
Gehirn	0,12	0,16	0,005	0,07	0,07	0,1	—
Herz	0,15	0,13	0,08	0,19	0,21	0,21	—
Hoden	—	0,081	0,046	—	—	—	—
Blut, gesund	0,60	0,66	0,57	0,62	0,58	0,58	0,59
„ thyreoidekt.	—	—	0,46	0,59	—	—	—

Die erste Hälfte der Tabelle I zeigt uns die Verteilung der Nuclease in den Organen junger Hunde.

Am reichsten an Nuclease sind Nieren, Leber, Milz, Hoden und Gehirn. Im Herzen und besonders im Blut ist wenig Nuclease enthalten. Der Einfluß der Thyreoidektomie auf den Nucleasegehalt war folgender: in Leber, Nieren und Milz thyreoidektomierter Tiere war der Nucleasegehalt deutlich herabgesetzt, wobei diese Verminderung in einigen Fällen deutlicher, in anderen weniger ausgesprochen war. Besonders trat diese Verminderung nach Thyreoidektomie im Gehirn hervor; so war z. B. der Nucleasegehalt des Gehirns bei dem Hunde Nr. 1, welcher am 28. Tage nach Extirpation der Schilddrüse getötet worden war, um 5 mal kleiner, als bei den gesunden Hunden Nr. 2 und Nr. 8. In den Hoden der operierten Tiere war der Nucleasegehalt bedeutend geringer, als bei den gesunden. Auch im Blut und Herzen sank der Nucleasegehalt nach der Thyreoidektomie. Leider enthält das Blut überhaupt wenig Nuclease, sodaß bei Verwendung kleiner Blutmengen (1 ccm) nur wenig anorganischer P_2O_5 frei wird und sich bei der quantitativen Bestimmung derselben nach Stutzer und Neumann Fehler einschleichen können.

Man darf die Tatsache nicht unberücksichtigt lassen, daß die Menge des anorganischen Phosphors in vielen Organen thyreoidektomierter Hunde größer ist, als in denselben Organen gesunder Hunde. Dies wird in bezug auf Gehirn, Blut, Herz und Leber beobachtet. In den Nieren dagegen läßt sich dies nicht nachweisen. Zur endgültigen Erklärung der angeführten Tatsachen sind vergleichende Forschungen über den Phosphorgehalt in den Organen gesunder und thyreoidektomierter Tiere notwendig.

Aus der zweiten Hälfte der Tabelle I ersehen wir, daß Leber und Nieren bei jungen Hunden sehr reich an Katalase sind, während Blut, Milz und besonders Herz, Gehirn und Hoden bedeutend weniger davon enthalten. Die Entfernung der Schilddrüse führt zur Verminderung der Katalase in allen von mir untersuchten Organen, ebenso wie im Blut. Besonders ausgesprochen ist diese Verminderung wiederum im Gehirn. Im Gegensatz dazu finden wir in der Leber des Hündchens Nr. 5 und im Herzen der Hündchen Nr. 4, 5 und 6 anstatt einer Verminderung eine Vermehrung der Katalase. Dies läßt sich augenscheinlich dadurch erklären, daß die genannten Organe nicht ausgeblutet waren: die Tiere Nr. 4 und 6 wurden einige Stunden nach dem Tode sezirt, bei Nr. 6 war außerdem noch ein Abszeß vorhanden.

Bestimmung der fermentativen Prozesse im Blute von Kaninchen.

Das Blut wurde vom lebenden Kaninchen aus der Ohrvene entnommen und dann defibriniert. Ein bestimmter Teil desselben wurde mit der zehnfachen Menge Wasser verdünnt und am nächsten Tage nach denselben Prinzipien, wie oben bei Beschreibung der Untersuchungen des Hundebutes angeführt, auf den Gehalt an Katalase und Nuclease geprüft. Der Rest des Blutes wurde zentrifugiert. Ein Teil des erhaltenen Serums wurde inaktiviert, der andere mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, blieb dann bis zum nächsten Tage in der Kälte stehen, worauf die Prüfung auf hämolytische wie anti-tryptische Eigenschaften, sowie auf den Phylokatalasegehalt vorgenommen wurde.

Alle Lösungen wurden in der Kälte aufbewahrt und selbstverständlich stets nur sterile Pipetten und Gefäße u. dgl. für dieselben benutzt. Die hämolytische Wirkung des Serums wurde folgendermaßen bestimmt: zu je 5 ccm einer 2—3%igen Verdünnung des Serums wurden 0,1 ccm einer 10%igen Suspension gut durchwaschener Hammelerythrocyten hinzugefügt; diese Mischung wurde in den Wasserthermostaten gestellt. Jede halbe Stunde wurden die Reagenzgläser umgeschüttelt, nach 2 Stunden herausgenommen und in die Kälte gestellt. Nach einigen Stunden oder häufiger am nächsten Tag wurde die Intensität der Hämolyse notiert.

Die Untersuchung auf Phylokatalase führte ich folgendermaßen aus: im Herbst 1910 war durch mehrfache Fällung eines Extraktes aus Kaninchenleber mittels Alkohol Hepatokatalase in Pulverform dargestellt worden; alle 2 Monate wurde von diesem Pulver eine Lösung im Verhältnis von 1 : 2000 hergestellt und diese in der Kälte und im Dunkeln aufbewahrt. Dabei löste sich nicht die ganze Hepatokatalase auf und außerdem fiel nach einiger Zeit noch ein gewisser Teil der Hepatokatalase in Form von kleinen Flocken aus der Lösung aus. Zur Bestimmung des Phylokatalasegehaltes im gegebenen Serum nahmen wir kleine Kölbchen und brachten in dieselben 0,1 ccm einer vorher umgeschüttelten Lösung von Hepatokatalase + 0,2 ccm einer 2%igen Lösung des zu untersuchenden Serums + 0,7 ccm physiologische Kochsalzlösung. In das Kontrollkölbchen brachten wir nur 0,1 ccm einer Hepatokatalaselösung + 0,9 ccm physiologische Kochsalzlösung, aber kein Serum. Alle Kölbchen wurden für eine $\frac{1}{2}$ Stunde in den Thermostaten gestellt, wonach zu jedem derselben 10 ccm einer 1%igen Lösung von H_2O_2 hinzugefügt und die Kölbchen noch für eine halbe Stunde im Thermostaten belassen wurden. Darauf Titrierung des Inhaltes aller Kölbchen mit $\frac{1}{50}$ -n-Lösung von Kaliumpermanganat. In denjenigen Kölbchen, zu welchen Serum hinzugefügt und folglich der inaktive Teil der Katalase der Wirkung der Phylokatalase ausgesetzt worden war, war die katalytische Wirkung ausgesprochener als in den Kontrollgefäßen. Aus der Differenz der für die Titrierung verbrauchten Menge der Kalium-

permanganatlösung wird die Quantität der Phylokatalase in 0,2 ccm einer 2%igen Serumlösung berechnet und hieraus dann auf die Menge derselben in 1 ccm des reinen Serums geschlossen. Die in der Tabelle angeführten Ziffern beziehen sich auf letzteres.

Die antitryptischen Eigenschaften des Serums untersuchten wir nach Fuld-Groos, wobei wir uns einer 2%igen Caseinlösung, einer 2%igen Serumlösung und einer Trypsinlösung von 0,02 Trypsin : 100,0 Wasser bedienten. Im Laboratorium war ein Trypsinpräparat vorrätig, von welchem 0,3—0,4 ccm der angegebenen starken Lösung genügten, um 2 ccm der Caseinlösung während einer halben Stunde vollständig zu verdauen. Der antitryptische Index wurde in Prozenten nach folgender bekannter

Formel
$$i = \frac{(a-a') \cdot 100}{a}$$
 berechnet. Bei normalen Kaninchen

betrug derselbe im Durchschnitt 100% (80—100—110).

Zum Zweck der Einführung von Schilddrüsenpräparaten in den Organismus der Versuchstiere bedienten wir uns eines Extraktes aus käuflichem Thyreoidin Merck mit physiologischer NaCl-Lösung im Verhältnis von 1 : 10.

Die Extrakte wurden unfiltriert verwendet. Bei subcutaner Anwendung bildete sich gewöhnlich an der Injektionsstelle eine lokalisierte, nicht nach außen auftretende Verhärtung. Bei der Eröffnung zeigte sich, daß in derselben eine kompakte, geruchlose, speckähnliche Masse enthalten war, die augenscheinlich aus dem nicht resorbierten Teil des eingespritzten Thyreoidins, sowie degenerierten und zerfallenen Leucocyten bestand.

Zur Bestimmung der Gegenkörper (Cytotoxine) im tierischen Serum benutzten wir als Antigene Extrakte aus Meerschweinchenherz, syphilitischer Leber vom Foetus und aus Schilddrüsenpräparaten.

Die beiden ersteren wurden nach den üblichen Regeln hergestellt, das Antigen aus Schilddrüsenextrakt stellte ich anfangs aus frischer Schilddrüse vom Pferde und später folgendermaßen her: 2 g des Merckschen Thyreoidins wurden während 12 Stunden mit 8 ccm physiologischer Kochsalzlösung extrahiert und darauf dem Ganzen 25—30 ccm Spiritus zugesetzt, diese Mischung verblieb während 12—15 Stunden im Thermostaten,

wobei das Volumen derselben auf 20–25 ccm sank. Für die Reaktion benutzten wir das Filtrat. Alle Antigene wurden natürlich kontrolliert. Die Menge des für die Reaktion benutzten Antigens aus der Schilddrüse betrug nach mehrfacher Kontrolle gewöhnlich 0,15–0,2 ccm. Als hämolytischer Amboceptor diente eine Lösung von inaktiviertem hämolytischen Kaninchenserum, als Komplement eine Lösung frischen Meerschweinchenserums.

Die Betrachtung der Tabelle II ergibt, daß sowohl die totale wie die partielle Exstirpation der Schilddrüse bei allen 3 Kaninchen zu einer Verminderung des Katalasegehalts im Blute führt. Bei den Kaninchen Nr. 1 und Nr. 2 sank die Menge des durch 1 g Blut gespaltenen H_2O_2 nach Entfernung der Schilddrüse von 12,4 und 13,3 auf 9,2 und 9,3 g Wasserstoff-superoxyd. Bei dem Kaninchen Nr. 3 mit unvollständiger Exstirpation der Schilddrüse war diese Herabsetzung weniger ausgesprochen. Der Gehalt an Phylokatalase im Serum sank etwas. Der Gehalt an Nuclease, geschlossen aus der Menge des anorganischen Phosphors, welcher bei der Einwirkung von 1 ccm Blut auf 0,1 nucleinsaures Natron frei wird, wurde durch die Thyreoidektomie herabgesetzt.

Da das Blut wenig Nuclease enthält, so müssen zur Untersuchung derselben mindestens 5 ccm Blut verwendet werden, da dann die Differenzen im Gehalt an anorganischem Phosphor deutlich hervortreten. Die Quantitäten von anorganischem P_2O_5 , welche wir bei der Untersuchung abgekochter Blutmengen erhalten, setzen sich folgendermaßen zusammen: aus dem anorganischen Phosphor, welcher in 1 ccm Blut enthalten ist + 0,4 mg P_2O_5 , welches letzteres nach mehrfachen Untersuchungen dem Phosphorgehalt in 0,1 des Präparates von nucleinsaurem Natron aus Hefe entspricht. Auf diese Weise können wir aus den Ziffern der Rubrik 6b der Tabelle bis zu einem gewissen Grade auf die Menge an anorganischem Phosphor in 1 ccm Blut schließen. Wir ersehen ferner aus der Tabelle, daß die Thyreoidektomie bei dem Kaninchen Nr. 1 eher zu einer Verminderung des Gehaltes an anorganischem Phosphor im Blute führte, während bei dem Kaninchen Nr. 2 eine Vermehrung desselben stattfand. Was die hämolytischen Eigenschaften des

Tabelle II.

1 Datum 1910	2 Gewicht	3 T.°	4 Katalase in g	5 Phylo- katalase in g	6 Gehalt an P ₂ O ₅ in mg			7 Hämolyse	8 Anti- trypsin	9 Reaktion der Komple- ment- bindung	Allgemeine Angaben über die Kaninchen.
					a) unge- kocht	b) gekocht	c) Nu- clease				
8. XI.	2780	38,7	12,4	4,5	1,90	0,76	1,14	2 ⁰ / ₀	110	—	Nr. 1, graues Männchen.
15.	2760	38,8	12,6	4,3	1,77	0,76	1,01	0	110	—	15. XI. Thyreoidektomie. Das obere Viertel des rechten Lappens wird zurückgelassen.
18.	2860	39	12,3	3,1	2,28	1,01	1,27	0	120	—	Die Wunde heilte per prim. intention.
24.	2910	38,8	9,2	3,0	1,65	0,63	1,02	0	80	—	
1. XII.	2940	38,6	10,3	—	1,52	0,76	0,86	0	80	—	Vom 3. XII. bis zum 6. XII. täglich 0,06 g Thyreoidin innerlich.
3.	2900	38,6	10,0	—	1,52	0,76	0,86	0	80	—	
6.	2800	39,1	11,2	3,0	1,26	0,76	0,50	0	120	—	Vom 6.—10. XII. täglich 2 mal zu 0,1 g innerlich.
10.	2500	39,2	12,9	—	2,15	1,01	1,14	0	150	—	Vom 10.—16. XII. täglich 2 mal zu 0,2 g innerlich.
15.	2135	39,5	12,4	—	—	—	—	0	150	—	Am 14. XII. beginnt das Kaninchen zu zittern, Durchfall. Deutliche Vergiftungserscheinungen.
21.	2480	39,3	9,8	—	—	—	—	0	100	—	Vom 16. XII. wurde nichts mehr gegeben.
3. XII	2400	39	12,9	3,8	1,64	0,64	1,0	2 ⁰ / ₀	100	Sch = 0 ¹⁾ H = 0	Nr. 2, scheckiges Männchen.
6.	2430	39	13,3	—	1,64	0,64	1,0	0	100	—	7. XII. Thyreoidektomie.
15.	2430	39,1	12,2	3,5	2,28	1,27	1,01	0	60	Sch = 0	
20.	2460	38,9	9,3	—	2,41	1,64	0,79	0	60	Sch = 0 H = 0 L = 0	

1) Sch = Antigen aus Schilddrüse; H = Antigen aus Herz; L = luetisches Antigen.

Tabelle II.

Fortsetzung.

1 Datum 1911	2 Gewicht	3 T.°	4 Katalase in g	5 Phylo- katalase in g	6 Gehalt an P ₂ O ₅ in mg		7 Hämolyse	8 Anti- tryp- sin	9 Reaktion der Komple- ment- bindung	Allgemeine Angaben über die Kaninchen.
					a) unge- kocht	b) gekocht				
						c) Nu- clease				
7. I.	2380	39,1	11,6	—	—	—	0	80	—	Vom Nachbar gebissen.
12.	2360	38,9	11,9	3,8	2,53	1,90	0	80	Sch = 0 L = 0	Vom 20.—24. I. täglich 0,1 g Thyreoidin innerlich.
24.	2300	39,1	14,3	1,6	2,53	1,27	0	120	—	Vom 24.—31. I. täglich 0,2 g Thyreoidin innerlich.
31.	1900	39,2	15,8	1,8	5,1	3,6	deutlich	80	Sch = + H = 0	31. I. Schwäche, Zittern, Durchfall. Exitus nach Zufuhr von 0,3 g per os.
23. II.	2980	38,9	13,2	—	—	—	2% = 0 3% = 0	100	Sch = 0 H = 0	Nr. 3, schwarzes Männchen.
24.	2970	38,8	12,8	5,2	—	—	—	100	—	24. II. Thyreoidektomie, links wird das obere Drittel zurückgelassen.
28.	2960	39	10,5	—	—	—	—	120	—	
8. III.	2780	38,9	12,2	5,3	—	—	2% = 0 3% = schwach	100	Sch = 0 H = 0	Die Wunde ist gut verheilt.
21.	2790	38,7	12,8	3,9	—	—	2% = 0 3% = 0	80	—	
28.	2640	39,2	11,9	3,2	—	—	2% = 0 3% = schwach	100	Sch = 0 H = 0	
30.	2610	39	11,7	3,4	—	—	—	—	—	
3. IV.	2640	38,9	11,9	—	—	—	2% = 0 3% = 0	80	Sch = 0 H = 0	Bei der Autopsie wurde auf der linken Seite ein kleines Stückchen Schilddrüse vorgefunden.

Serums anbetrifft, so folgt aus der Tabelle II, daß die Thyreoid-ektomie keine Verstärkung derselben im Serum der Kaninchen hervorruft. Die antitryptischen Kräfte des Serums sanken nach einer leichten auf die Operation folgenden Steigerung. Manchmal ging dieser Abfall von 100% bis auf 60% hinunter.

Die Exstirpation der Schilddrüse führte zu keinerlei Ansammlung derjenigen Stoffe im Blute, die mit Antigen aus der Schilddrüse zu einer Bindung des Komplementes führen. Aus derselben Tabelle geht deutlich hervor, daß die innerliche Darreichung von Schilddrüsenpräparaten bei thyreoidektomierten Kaninchen folgende Erscheinungen im Blute zur Folge hat: Eine Vermehrung der Katalase, ferner der Nuclease (Nr. 2), des anorganischen Phosphors im Blute, eine Verstärkung der antitryptischen und augenscheinlich auch der hämolytischen Eigenschaften des Serums und sogar das Auftreten von Stoffen im Blute, welche zusammen mit Antigen aus Schilddrüse zu einer Komplementbindung führen.

In der Tabelle III sind die Tatsachen angeführt, welche zur Illustration der Wirkung von per os eingeführtem Thyreoidin (Hyperthyreoidismus) auf die fermentativen Prozesse im Kaninchenblut dienen. Der Gehalt an Katalase war bei diesen Tieren stets deutlich vermehrt. Sobald die Zuführung von Thyreoidin sistiert wurde, erfolgte auch eine Verminderung der Katalase. Wurde bei diesen Tieren mit künstlichem Hyperthyreoidismus die Schilddrüse entfernt, so erfolgte ein Absinken der Katalase im Blut unter die Norm. Führte man aber einem solchen Tier wieder per os Schilddrüsenpräparate zu, so stieg der Gehalt an Katalase wieder über die Norm. Der Gehalt an Phylökatalase im Kaninchenserum sank deutlich bei Tieren mit Hyperthyreoidismus; erfolgte dann die Entfernung der Schilddrüse, so resultierte sogar eine Vermehrung der Phylökatalase. Die Tätigkeit der Nuclease im Blut wurde bei Kaninchen mit Hyperthyreoidismus deutlich verstärkt, wobei in einigen Fällen auch eine Vermehrung des anorganischen Phosphors im Blut konstatiert wurde.

Die hämolytischen Eigenschaften des Serums von durch Darreichung per os zum Hyperthyreoidismus gebrachten Ka-

Fortsetzung.

Tabelle III.

1 Datum 1911	2 Gewicht	3 T. ^o	4 Katalase in g	5 Phylo- katalase in g	6 Anorgan. P ₂ O ₅ in mg		7 Hämolyse	8 Anti- tryp- sin	9 Reaktion der Komplement- bindung	Allgemeine Angaben über die Kaninchen.
					unge- kocht	ge- kocht				
20. I.	3195	39,4	14,6	—	3,16	1,39	1,77	200	Sch = ++ L = 0	Am 20. u. 21. nichts. Am 22. innerlich 0,5 und später nichts mehr gegeben.
24.	2970	39,5	15,2	1,0	2,8	1,2	1,6	200	Sch = ++ L = 0	31. I. Exstirpation der Schilddrüse.
8. II.	3650	39,0	10,3	3,6	2,3	1,2	1,1	80	—	
23.	3800	39,1	9,4	2,1	2,7	1,6	1,1	100	Sch = ++	
28.	3820	39,2	9,3	—	2,5	1,2	1,3	80	Sch = ++ H = 0	
3. III.	3860	39,2	10,2	—	2,5	1,4	1,1	60	Sch = ++	
8. II.	2710	39,0	14,5	4,1	2,15	1,14	1,01	90	Sch = 0 H = 0 L = 0	Nr. 6, schwarzes Männchen. Vom Nachbarn gebissen.
15.	2800	39,1	14,7	4,7	—	—	—	100	—	Vom 15.—22. II. täglich 0,2 Thyreoidin innerlich.
18.	2660	39,3	15,7	2,8	2,67	1,56	1,11	200	Sch = 0	Am 22. u. 23. nichts gegeben. Am 24. innerlich 0,5 Thyreoidin.
26.	2440	39,5	15,8	—	2,65	1,01	1,55	200	Sch = +	Am 28. II. u. 1. u. 2. III. innerlich 0,3 Thyreoidin. An den übrigen Tagen bis z. 16. III. nichts.
3. III.	2270	39,5	14,8	1,0	2,53	1,01	1,52	—	Sch = +	Vom 16.—22. III. täglich innerlich 0,2 Thyreoidin.
14.	2470	39,3	12,2	2,6	—	—	—	80	Sch = 0	Am 22. III. Vergiftungserscheinungen.
21.	2295	39,3	15,5	—	—	—	—	120	—	
25.	2180	39,4	16,9	—	2,53	1,01	1,52	180	—	
30.	2300	39,3	15,1	—	2,41	1,14	1,27	100	—	

ninchen nahmen nach Ablauf einiger Zeit seit Beginn der Fütterung mit Thyreoidin etwas zu; so gab bei den Kaninchen Nr. 4 und 5 eine 2%ige Lösung des Serums eine schwache Hämolyse; bei dem thyreoidektomierten Kaninchen Nr. 4 hatte die Einführung von Thyreoidin per os eine deutliche Verstärkung der hämolytischen Eigenschaften der 2%igen Serumlösung zur Folge. Bei dem Kaninchen Nr. 6 übte das normale Serum weder in 2%iger noch in 3%iger Verdünnung eine hämolytische Wirkung auf die roten Blutkörperchen des Hammels aus. Nach Fütterung des Tieres mit Thyreoidin aber wies eine 3%ige Serumlösung schwache hämolytische Eigenschaften auf, und zuweilen zeigten sich auch bei Benutzung der 2%igen Verdünnung schwache Spuren von Hämolyse.

Die antitryptischen Eigenschaften des Serums nahmen stets bei Kaninchen mit Hyperthyreoidismus zu, sobald die Zufuhr von Thyreoidin aufhörte, sank der Antitrypsingehalt bis zur Norm. Entfernte man nun bei diesen Kaninchen die Schilddrüse, so sanken die antitryptischen Eigenschaften des Serums unter die Norm herab. Durch innerliche Darreichung erzielter Hyperthyreoidismus bei Kaninchen hatte im Serum derselben eine mehr oder minder ausgesprochene Reaktion der Komplementbindung bei Gegenwart einer bestimmten Menge von Antigen aus Schilddrüse zur Folge. Beim Kaninchen Nr. 5 war diese Reaktion auch nach der Entfernung der Schilddrüse beim zum Hyperthyreoidismus gebrachten Tiere positiv.

Bis zu einem gewissen Grade überraschend waren die Resultate bei subcutaner Einführung des Thyreoidins (siehe Tabelle IV). Der Katalasegehalt im Blut dieser Kaninchen blieb entweder ziemlich unverändert oder sank sogar. Gab man einem solchen Kaninchen dann Thyreoidin per os, so erfolgte sofort eine Vermehrung der Katalase im Blut, während der Gehalt an Phylokatalase dabei sank.

Der Gehalt an Nuclease und anorganischem P_2O_5 im Blute durch subcutane Injektion zum Hyperthyreoidismus gebrachter Kaninchen nahm zu. Die antitryptischen Eigenschaften des Serums erfuhren eine deutliche Steigerung, doch war diese entschieden weniger ausgesprochen wie bei der Zufuhr von

Tabelle IV.

1 Datum	2 Gewicht	3 T.°	4 Katalase in g	5 Phylo- katalase in g	6 Anorgan. P ₂ O ₆ ungekocht gekocht	6 in mg Nuclease	7 Hämolyse	8 Anti- tryptin	9 Reaktion der Komplement- bindung	Allgemeine Angaben über die Kaninchen
1910										
30. XII.	3182	39,1	9,7	4,9	—	—	2% 0	100	Sch = 0 ¹⁾ L = 0 H = 0	Nr. 7, graues Weibchen.
1911										
7. I.	3300	39,1	9,3	—	2,15	1,01	0	110	—	
10.	3310	39,0	9,2	5,4	1,78	0,88	0	100	Sch = 0 L = 0	Vom 10.—18. I. täglich subcutan 0,15—0,2 Thyreoidinextrakt.
12.	3280	39,0	8,9	2,3	2,54	1,64	0	180	Sch = 0	Am 18. u. 19. I. subcutan 0,1 Thyreoidinextrakt.
17.	3115	39,0	10,3	1,3	2,70	1,01	0	150	Sch = 0	Am 20. u. 21. I. nichts. Am 22. I. subcutan 0,2 Thyr.- Extr., dann nichts bis zum 28. I.
24.	2925	39,0	10,2	3,0	2,41	1,14	deutlich	120	—	An der Injektionsstelle Infiltrat.
28.	2900	38,8	9,6	3,4	1,78	0,89	,	100	Sch = + H = 0	Vom 28. I. an täglich 0,15 Thyreoidinextrakt innerlich bis zum Abschluß des Versuches.
31.	2600	39,6	11,0	2,0	4,4	2,1	,	200	Sch = ++ L = 0	
3. II.	2300	39,7	12,2	0,8	3,7	1,5	,	250	Sch = ++ H = 0	
1911										
2. II.	2575	39	13,7	4,5	2,03	1,01	2% 3%	80	Sch = 0 H = 0 L = 0	Nr. 8, schwarzes Männchen
10.	2600	38,8	13,9	—	—	—	2% 3%	—	Sch = 0 H = 0	Beiferei mit Nachbar.

) Sch = Antigen aus Schilddrüse; H = Antigen aus Herz; L = laefisches Antigen.

Fortsetzung.

Tabelle IV.

1 Datum 1911	2 Gewicht	3 T.°	4 Katalase in g	5 Phylo- katalase in g	6 Anorgan. P ₂ O ₆		7 Hämolyse	8 Anti- tryptro- sin	9 Reaktion der Komplemt- bindung	Allgemeine Angaben über die Kaninchen
					unge- kocht	ge- kocht Nuc- lease				
15. II.	2570	39,1	14,3	4,9	—	—	—	80	—	Vom 15.—22. II. täglich subcutan 0,2 Thyreoidin- extrakt.
18.	2390	39	12,8	2,4	2,41	1,02	2% = 0 3% = 0	180	Sch = 0 H = 0	
21.	2325	39,3	10,9	4,1	2,28	0,89	—	150	—	Vom 22.—23.—25. II. kein Thyreoidin. 24. II. sub- cutan 0,2; 28. II. 0,3 Thyreoidin.
26.	2280	39,6	12,1	4,5	2,41	0,89	2% = schwach 3% = deutlich	180	Sch = + H = 0	Vom 28. II. an nichts. Infiltrat an Injektionsstelle.
3. III.	2270	39,4	13,6	—	2,52	1,01	2% = deutlich 3% = vollst.	150	Sch = + H = 0	
8.	2390	39,3	12,6	—	2,28	1,01	2% = deutlich 3% = vollst.	150	—	8. III. Eröffnung der infiltrierten Stellen, Entfer- nung des Inhalts, die Wunden werden gewaschen und mit Jodtinktur gepinsel.
14.	2360	39,1	—	—	3,1	1,7	2% = deutlich 3% = „	120	—	Die Wunden heilen gut.
21.	2260	39,3	19,4	2,8	2,52	1,0	2% = deutlich 3% = vollst.	150	Sch = + H = 0 L = 0	Vom 17. III. an tägl. 0,1—0,15 Thyreoidin innerlich bis zum 23. III.
24.	2115	39,1	17,6	—	2,52	1,0	2% = deutlich 3% = vollst.	—	—	Am 23. u. 24. III. nichts. Am 25. III. inner- lich 0,2; subcutan 0,1 Thyreoidinextrakt.
28.	2130	39,3	15,8	2,1	2,27	0,89	2% = deutlich 3% = vollst.	180	Sch = + H = 0	Vom 25. III. an nichts mehr.
31.	2180	39,1	15,1	—	—	—	2% = vollst. 3% = „	120	Sch = + + + H = 0 L = 0	
2. IV.	2170	39	15,0	—	—	—	2% = „ 3% = „	—	—	

Thyreoidin per os. Die hämolytischen Eigenschaften des Serums nahmen ungefähr am 10.—12. Tage von Beginn der Thyreoidinzufuhr zu. Nicht nur eine 3%ige, sondern auch eine 2%ige Serumlösung führte zu vollkommener Hämolyse von Hammelerythrocyten.

In einigen Fällen gelang es, die hämolytischen Wirkungen des Serums auf Hammelerythrocyten durch Erwärmen des Serums auf 56° im Laufe einer halben Stunde zu zerstören. Setzte man zu dem inaktivierten Serum Komplement, d. h. eine Lösung frischen Meerschweinchenserums zu, so gelang es, die hämolytischen Eigenschaften des Serums in größerem oder geringerem Grade wieder herzustellen. Näher bin ich auf die Frage nicht eingegangen.

Die Reaktion der Komplementbindung war bei beiden Kaninchen, denen Thyreoidin subcutan zugeführt wurde, positiv. Das Serum der Versuchstiere erhielt einige Zeit nach Beginn der Thyreoidinzufuhr die Fähigkeit, das Komplement in Gegenwart von Antigen aus der Schilddrüse zu binden. In einigen Fällen (Kaninchen Nr. 8, 2/IV) war die Reaktion eine vollständige. Mit anderen Antigenen gelang es mir bei diesen Kaninchen niemals, eine Reaktion zu erzielen.

Es muß bemerkt werden, daß alle Versuchskaninchen (Nr. 1—8) in normalem Zustand keine Komplementbindung mit dem Antigen der Schilddrüse aufwiesen, aber ich untersuchte außer diesen noch 12 gesunde Kaninchen und fand bei zweien davon eine positive Reaktion mit Antigen aus Schilddrüse, bei einem eine positive Reaktion mit Antigen aus Meerschweinechenherz.

Einige Forscher haben bei Kaninchen auch mit syphilitischem Antigen eine positive Reaktion erzielt. Ich habe dieses bei Anwendung aller Vorsichtsmaßregeln keinmal beobachtet.

So sehen wir denn, daß die Exstirpation der Schilddrüse bei jungen Hunden eine Verringerung der Katalase und Nuclease im Blut und in den inneren Organen zur Folge hat. Bei Kaninchen führt diese Operation gleichfalls, wenn auch nicht in dem gleichen Maße, zu einer Verminderung der Katalase und Nuclease. Außerdem erfolgt bei Kaninchen eine Herabsetzung der antitryptischen

Eigenschaften des Serums. Der Gehalt an Phylokatalase nimmt gleichfalls ab.

Die Einfuhr von Thyreoidin per os ruft beim Tier in bezug auf Fermentwirkung die entgegengesetzten Erscheinungen hervor: Vermehrung der Katalase, der Nuclease, der hämolytischen und antitryptischen Eigenschaften des Serums und außerdem eine Anhäufung, wenn auch geringer Mengen, eines Gegenkörpers — des Thyreotoxins im Serum. Der Gehalt an Phylokatalase im Serum nimmt dabei nicht nur nicht zu, sondern stark ab. Die subcutane Einverleibung von Thyreoidin hat eine Erhöhung der antitryptischen Eigenschaften des Serums zur Folge, wobei diese Zunahme weniger ausgesprochen ist, wie bei der Zufuhr per os. Die hämolytischen Eigenschaften nehmen deutlich zu, die Gegenkörper häufen sich in großer Menge an, der Gehalt an Katalase aber nimmt eher zu, wenn man Kaninchen subcutan Thyreoidin einverleibt.

Berücksichtigt man daneben die Daten aus meinen früheren Arbeiten, welche sich auf die Wirkung der Schilddrüse auf die Tätigkeit der Peroxydase, Lipase und Katalase bezogen, so haben wir ein hinreichendes Tatsachenmaterial vor uns, durch welches die Bedeutung der Schilddrüse für die fermentativen Prozesse des Gewebestoffwechsels, sowohl in normalen wie pathologischen Verhältnissen bestätigt wird. In der Literatur finden wir verschiedene Hypothesen über diese Funktion der Schilddrüse; so schlossen z. B. L. Levi und H. Rotschild schon im Jahre 1906 auf Grund klinischer Beobachtungen, daß die Schilddrüse als Regulator der Diastasen (Fermente) der Verdauung und des Selbstschutzes diene. Stookey sprach die Vermutung aus, daß die Schilddrüse die oxydierenden Fermente aktiviere.

Welcher Art die biologischen Prozesse sind, welche diesen Einfluß der Schilddrüse auf die Fermente bedingen, können wir zurzeit nicht bestimmen. Nach allem, was wir darüber wissen, spielt irgend eine Jodverbindung der Drüse hierbei eine Rolle. Ich beschränke mich jetzt nur auf die Anführung der experimentellen Tatsachen, welche auf einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und fermentativen Prozessen im tierischen Organismus hinweisen. Auf welche Weise dies vor sich geht,

ob das Schilddrüsensekret direkt die untätigen Zymogene der Fermente aktiviert, indem sie dieselben in aktive überführt, oder ob dieser Einfluß unter Vermittlung anderer Organe, wie Leber, Pankreas oder anderer Drüsen mit innerer und vielleicht auch mit äußerer Sekretion vor sich geht, diese Frage können wir fürs erste nicht lösen, die Aufstellung aber von neuen Hypothesen würde schwerlich zur Klärung dieser sowohl für Biologie wie Klinik wichtigen Fragen beitragen.

Literatur.

1. A. J. Juschtschenko, Katatonieähnliche Symptome bei thyreoid-ektomierten Hunden. *Obosrenie Psychiatr.*, 1909.
2. Ders., Untersuchung über die Autointoxikationserscheinungen bei Geisteskranken und bei Tieren. . . . St. Petersburg. *med. Wochenschrift*, 1910.
3. Almagia, Allacamento e funzione tiroidea. *Arch. di Fisiol.*, 1909.
4. A. Biedl, *Innere Sekretion*. Berlin 1910.
5. S. Marbé, Les opsonines et la phagocytose chez les myxoedemateux. *Compt. r. biolog.*, 1908.
6. Ders., Les opsonins dans les états thyroïdiens. *Compt. r. biolog.*, 1909.
7. Stepanoff, Le corps thyroïde et les défenses naturelles de l'organisme. *Compt. r. biolog.*, 1909.
8. L. Fassin, Rôle de l'iode dans l'augmentations de propriété du serum. . . . *Compt. r. biolog.*, 1909.
9. Ders., Du rôle de l'iode dans le pouvoir «alexigène» = de la thyroïde. *Compt. r. biolog.*, 1910.
10. Levy et Rothschild, *Etude sur la physiopathologie du corps thyroïde et de l'hypophyse*. Paris 1908.
11. L. Müller, De l'influence de l'opothérapie thyroïdienne et du traitement jodé sur le pourvoir hémolytique du serum. *Zentralbl. f. Bakter.*, 1909.
12. Müller und Jochmann. *Zur Kenntnis des proteolytischen Fermentes und seines Antifermentes*. *Verh. d. Kongress. f. innere Mediz.*, Wiesbaden 1907.
13. A. Braunstein, *Über d. Wesen der Antitrypsinbildung im Organismus*. *Berl. Wochenschr.*, 1910.
14. Oswald Schwarz, *Über die Natur des Antitrypsins im Serum*. *Berl. kl. Wochenschr.*, 1909.
15. K. Meyer, *Über die Natur des Serumantitrypsins*. *Berl. kl. Wochenschrift*, 1909.
16. C. Oppenheimer, *Die Fermente*. Leipzig 1909—1910.

17. E. Lesser, Zur Kenntnis der Katalase. Zeitschr. f. Biol., 1907.
 18. W. Ewald, Die Physiologie der oxydativen Blutfermente. Arch. f. die gesam. Phys., 1907.
 19. Senter, Das Wasserstoffsperoxydzers.-Enzym des Blutes. Diese Zeitschrift, 1903.
 20. Euler, Zur Kenntnis d. Katalase. Beiträge z. chemisch. Physiol. u. Pathologie, 1905. — Ders., Z. physiol. Rolle d. Katalase. Zentralbl. f. Bakteriol. II, Bd. 21, S. 609.
 21. Jolles, Über die quantitative Bestimmung der Katalase im Blute. Fortschr. d. Medizin, 1904.
 22. Loew, Z. physiol. Bedeutung d. Katalase. Zentralbl. f. Bakter., 1908. — Ders., Z. Theorie d. Katalasefunktion. Pflügers Arch., 1909.
 23. Batelli und Stern, Die Katalase. Ergebnisse d. Physiol. von Asher u. Spiro, 1910. — Dies., Recherches sur la phylocatalase et l'activateur de la phylocatalase dans les tissus animaux. Journ. d. Physiol. et de Path. gen., 1905.
 24. A. Juschtschenko, Zur Physiologie der Schilddrüse. Über die fettspaltenden und oxydierenden Fermente der Schilddrüse und den Einfluß letzterer auf die lipolytischen und oxydierenden Prozesse im Blute. Arch. biologich. nauk 1909 u. Biochem. Zeitschr., 1910.
 25. A. Juschtschenko, Über die Oxydationsprozesse innerer Organe und die Aktivierung des inaktiven Fermentes von Redka mittels Organextrakten.
 26. A. Wassermann, Hämolyse, Cytotoxine u. Präzipitine. Leipzig 1910.
 27. Th. Brugsch u. A. Schittenhelm, Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen. Jena 1910.
 28. L. Levi et Rothschild, Hypothyroidie et autoinfections periodiques. Compt. rend. biolog., 1906.
 29. L. B. Stookey, Über die Physiol. der Schilddrüse (Ref.). Proc. soc. exper. biolog. a medic., 121.
 30. A. Juschtschenko, Nucleasegehalt in den verschiedenen Organen, beim Menschen und bei Tieren. Arch. biol. nauk, 1911. — A. Juschtschenko, Biochemische Untersuchungen von Geisteskrankheiten. Russky' Wratsch 1911.
-