Untersuchungen über die Ödembildung.

Fünfte Mitteilung.

Über die wechselseitigen Beziehungen zwischen dem Hormon der
Thyreoiden, der Hypophyse und des Pankreas beim
intermediären Wasseraustausch.

Von

Chomatsu Sato.

(佐藤長松)

(Aus der Medizinischen Klinik von Prof. Dr. T. Kato,
Kaiserliche Universität zu Sendai.)

Bekanntlich übt die innersekretorische Funktion auf die Regulation des Gleichgewichts des intermediären Wasseraustausches einen grossen Einfluss aus. Verschiedene Inkrete wirken aufeinander bald antagonistisch, bald synergetisch, um ihren vollkommenen Regulationsmechanismus auszuführen. Vor allem stehen in dieser Hinsicht die Schilddrüse, das Pankreas und die Hypophyse im allgemeinen untereinander in inniger Beziehung; es ist besonders von Interesse, zu untersuchen, durch welche Beziehung zueinander sie alle ihre Wirkung auf den Wasseraustausch ausüben.

Um diese Frage zu erforschen, habe ich an Tieren künstlich Schilddrüsenfunktionsstörungen hervorgerufen und auf sie das Pankreas- und Hypophysenhinterlappenhormon einwirken lassen, um deren Einfluss auf die Ödembildung zu untersuchen.

Als Versuchstiere gebrauchte ich Kaninchen von ca. $1\frac{1}{2}$ –2 kg Körpergewicht. Bei ihnen wurden, wie in der ersten Mitteilung beschrieben, einerseits durch Thyreoidektomie Athyreose und anderseits durch Ernährung mit einem mit Schilddrüsensubstanz versetzten Futter Hyperthyreose erzeugt. Tieren mit einer dieser beiden Schilddrüsenfunktionsstörungen wurde das Schenkelpräparat entnommen, welches im überlebenden Zustande mit Ringerlösung, der Pituitrin (Parke-Devis) oder Insulin (Toronto) zugesetzt war, durchspült wurde, um ihre Wirkung auf das Präparat und zugleich durch Beobachtung der Ödembildung die wechselseitige Beziehung

einerseits des Schilddrüsenhormons und anderseits des Hypophysenhinterlappen- resp. des Pankreashormons zu erforschen.

I. Wirkung des Pituitrins auf die Ödembildung bei Durchspülung des normalen, hyperthyreotischen und athyreotischen überlebenden Kaninchenschenkelpräparats.

Dass die Hypophyse und Schilddrüse physiologisch synergetische Wirkung ausüben, wurde schon von Eppinger und Falta¹⁾ u. a. berichtet. Rogowitsch, Stieda, Hofmeister u. Gley²⁾ u. a. fanden nach Thyreoidektomie bei Tieren Hypophysenhyperplasie, welche aber bei zugleich vorgenommener Fütterung mit Schilddrüsensubstanz ausblieb, und Rogels³⁾ und Wynn⁴⁾ berichteten über Kranke mit ausgefallener Hypophysenfunktion, welche Schilddrüsensubstanz bekamen und dadurch zu ausgesprochener Besserung gelangten. Indessen sind Pol, Renon, Delille und Kraus⁵⁾ auf Grund ihrer Beobachtung von Basedowkranken, die durch eingenommenes Pituitrin allmählich gebessert wurden, der Ansicht, dass die Schilddrüse Antagonist der Hypophyse sei und umgekehrt.

Wenn es nun auch feststeht, dass Pituitrin den Wasseraustausch sehr beeinflusst, so bleibt die Frage doch noch offen, ob es diuretisch wirkt oder nicht. Es wurde von Houssay⁶⁾ bei Hunden Diurese durch Pituitrin beobachtet und von Hofmann⁷⁾, Veil⁸⁾, Molitor u. Pick⁹⁾ u. a. im Gegenteil seine diuresehemmende Wirkung. Ellinger¹⁰⁾ nimmt die quellbarkeitssteigernde Wirkung des Hypophysins auf das Plasmakolloid an, auch Yamaguchi¹¹⁾ meint, dass Pituitrin gewebequellend, aber extrarenal diuresehemmend wirkt.

Zuerst will ich ein einem normalen Kaninchen entnommenes überlebendes Schenkelpräparat mit Pituitrin-Ringer durchspülen und das dadurch ermittelte Verhalten der Ödembildung mit dem bei Athyreose und Hyperthyreose vergleichen. Die Pituitrin-Ringerlösung enthielt Pituitrin in einer Konzentration von 0,1% und wurde vor jedem Gebrauch frisch bereitet.

Der Prozentsatz der Gewichtszunahme des ca. 125–150 g schweren Präparates betrug jede 30ste Minute während 2 Stunden vom Beginn der Durchströmung ab im Durchschnitt aus 4 Versuchen 8,2%, 29,0%, 61,3% und 95,0%. Diese Werte, mit denen bei Durchspülung mit normalem

1) Eppinger u. Falta, Zit. nach Eppinger: Pathologie u. Therapie d. menschl. Ödems. Berlin 1917.

2) Rogowitsch, Stieda, Hofmeister u. Gley, Zit. nach Kita, Naibunbitsugaku-Zasshi, 1926, 2, 358.

3) Rogers, J. Exp. Zool., 1918, 24, Ref: Endocrinology, 1918, 2, 201.

4) Wynn, Journ. Amer. Med. Assoc., 1926, 86, 820.

5) Pol, Renon, Delille u. Kraus, Ref: Naibunbitsugaku-Zasshi, 1926, 2, 358.

6) Houssay, Galan u. Negrete, Cpt. rend. Soc. Biol., 1920, 83, 1248.

7) Hofmann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1921, 12, 134.

8) Veil, Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderh., 1923, 23, 648.

9) Molitor u. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, 101, 169.

10) Ellinger, Verhandl. d. dtsh. Gesellsch. d. inn. Med., 1922, 274.

11) Yamaguchi, Tohoku Journ. Exp. Med., 1927, 9, 551.

Fig. 1.

Durchschnittliche Gewichts Zunahme pro 30 Min. in % bei Durchspülung der normalen, athyreotischen und hyperthyreotischen Tiere mit normalem Ringer und Pituitrin-Ringer.

Fig. 2.

Durchschnittliche Bilanz (% pro 10 Min.) der Spülflüssigkeit (normalen Ringer und Pituitrin-Ringers) bei normalen, athyreotischen und hyperthyreotischen Tieren.

Ringer, also mit 14,2%, 28,0%, 44,2% und 67,5 % verglichen, zeigten, dass die Ödembildung anfangs schwächer vor sich ging, aber nach 60 Minuten beschleunigt wurde (Fig. 1). Der Prozentsatz der Bilanz der ein- und ausströmenden Flüssigkeitsmenge gegenüber ersterer, welcher parallel zur Gewichts Zunahme ging, belief sich jede zehnte Minute auf durchschnittlich 13,2 %, 6,5 %, 9,5 %, 12,5 %, 15,0 %, 20,0 %, 25,0 %, 27,2 %, 30,0 %, 33,6 %, 39,8 % und 44,0 % (Fig. 2). Beim Vergleich dieser Zahlen mit denen bei Durchspülung mit normalen Ringer, nämlich mit 9,2 %, 10,0 %, 12,0 %, 13,5 %, 15,0 %, 15,6

%, 15,3%, 20,5%, 23,0%, 25,2%, 26,3%, und 28,0%, müssen sie als hohe Werte bezeichnet werden.

Bei Athyreose zeigte der Gewichtszunahmeprozentsatz des Präparats (ca. 140–180 g schwer) 2 Stunden lang vom Beginn der Durchspülung ab jede 30ste Minute 6,2%, 15,0%, 27,2% und 41,0% (Fig. 1). Diese Werte waren im Vergleich mit denen bei Durchspülung des normalen Präparats, nämlich 14,2%, 28,0%, 44,2% und 67,5%, sehr vermindert. Dass sie auch im Werte kleiner waren als die Ödembildung bei Durchspülung des athyreotischen Präparats mit normaler Ringerlösung erhellt aus Fig. 1. Auch der Prozentsatz der Bilanz der ein- und ausströmenden Flüssigkeitsmenge gegenüber ersterer betrug bis 2 Stunden nach Beginn der Durchströmung jede zehnte Minute 6,0%, 7,2%, 9,0%, 10,5%, 12,5%, 16,0%, 17,6%, 17,0%, 17,5%, 19,0%, 19,8% und 20,0% und stimmte beinahe mit dem Gewichtszunahmeprozentsatz überein (Fig. 2).

Der Durchspülungsversuch bei Hyperthyreose ergab, dass der Gewichtszunahmeprozentsatz des Präparates (ca. 100 g schwer) bis 2 Stunden nach Beginn der Durchspülung jede 30ste Minute im Durchschnitt aus 4 Versuchen 5,0%, 9,3%, 10,0% und 12,0%, also sehr niedrige Werte aufwies, welche im Vergleich mit denen bei Durchströmung des normalen Schenkelpräparates sehr vermindert waren, und dies umso mehr, wenn man sie mit der Stärke der Ödembildung bei der Durchspülung des athyreotischen Schenkelpräparates mit normalem Ringer vergleicht (Fig. 1). Auch der Prozentsatz der Bilanz der ein- und ausströmenden Flüssigkeitsmenge gegenüber ersterer belief sich im Anfang jede zehnte Minute auf durchschnittlich 15,5%, 18,0%, 20,3%, zeigte also hohe Werte, hat sich aber danach auf 17,0%, 17,5%, 15,0%, 16,7%, 16,0%, 16,3%, 14,8%, 15,5% und 15,6% vermindert (Fig. 2). Dass sich hier im Anfang höhere Werte ergaben, ist von Interesse. Diese Zahlen, die in der ersten Stunde aufgenommen waren, mit allen bei Durchspülung des normalen und hyperthyreotischen Präparats mit normaler Ringerlösung erhaltenen verglichen, im allgemeinen niedrig.

Die oben erörterten Versuchsergebnisse lassen sich kurz dahin zusammenfassen, dass Pituitrin auf das einem normalen Tiere entnommene überlebende Schenkelpräparat gewebequellend, d. h. diuresehemmend wirkte, aber bei den Geweben der Organismen mit gestörter Schilddrüsenfunktion die Ödembildung herabsetzte, was besonders bei Hyperthyreose deutlich war.

Wurden die Gewichtszunahmeprozentsätze in jeder dreissigsten Minute untereinander verglichen, um die Stärke der in diesem Zeitraume erfolgten

Fig. 3.

Zeitlicher Verlauf der Intensität der Ödembildung bei Durchspülung der normalen, athyreotischen und hyperthyreotischen Tiere mit Pituitrin-Ringer.

minuten nach Beginn der Durchströmung schnell und auffallend, beim athyreotischen allmählich und beim hyperthyreotischen anfangs steigend, aber nach 60 Minuten im Gegenteil allmählich herabsetzend ausübte.

Nach Ozaki¹²⁾ u. a. wirkt Pituitrin auf die Gefäße kontrahierend. Ich¹³⁾ habe früher nachgewiesen, dass die Gefäßwirkung einen grossen Einfluss auf die Ödembildung ausübt (vgl. Mitteilung IV), so dass ich die Gefäßwirkung des Pituitrins beim normalen, hyperthyreotischen und athyreotischen Tiere in bezug auf die einströmende Flüssigkeitsmenge miteinander verglichen habe. Diese war beim normalen Tier (Tab. 2) unter Pituitrinwirkung von Anfang an reichlich, was im Vergleich zu der im Versuch mit normaler Ringerlösung (Tab. 1) anscheinend auf Gefässerweiterung hindeutet. Dasselbe Verhalten zeigte sich mehr oder minder auch beim athyreotischen Tier (Tab. 3), während beim hyperthyreotischen die einströmende Flüssigkeitsmenge von Anfang an vermindert war (Tab. 4), was auf die gefässverengernde Wirkung des Pituitrins hinweist.

Betrachtet man mit Rücksicht auf die obigen Verhältnisse die Wirkung des Pituitrins auf die Ödembildung des durchströmten Hinterschen-

Ödembildung zu verfolgen, mit anderen Worten: wurde bei der Untersuchung eine graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Intensitätsschwankung der Ödembildung nach der Differenz des Gewichtszunahmeprozentsatzes in jeder dreissigsten Minute konstruiert (Fig. 3), dann fand man, dass Pituitrin seine Wirkung auf die Ödembildung beim normalen Schenkelpräparat bis zu 60 Mi-

12) Ozaki, Hokkaido-Igaku Zasshi, 1925, 4, 1. (jap.).

13) Ch. Sato, Tohoku Journ. Exp. Med., 1928, 11, 246.

Tabelle 1.

Zufuhrmenge der Spülflüssigkeit (ccm pro 10 Min.). Normaler-Ringer—normales Tier.

Versuchs-Nr.	Zeit (Min.)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
I		60	60	75	70	80	85	80	90	110	115	105	100
II		70	80	100	100	105	100	100	115	85	85	75	75
III		50	50	55	85	120	110	100	80	90	80	90	80
IV		90	95	115	80	80	100	75	80	90	60	50	50
Durchschnitt		64,5	71,2	86,2	83,7	96,2	98,4	88,7	91,2	93,7	85,0	80,0	76,2

Tabelle 2.

Zufuhrmenge der Spülflüssigkeit (ccm pro 10 Min.). Pituitrin-Ringer—normales Tier.

Versuchs-Nr.	Zeit (Min.)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
I		215	185	160	150	110	120	80	70	75	70	60	50
II		140	160	140	100	110	80	70	70	60	60	50	50
III		170	150	120	105	105	100	100	90	80	80	70	60
Durchschnitt		175,0	165,0	140,0	118,3	108,3	100,0	83,3	76,6	71,6	70,0	60,0	53,3

Tabelle 3.

Zufuhrmenge der Spülflüssigkeit (ccm pro 10 Min.). Pituitrin-Ringer—athyreotisches Tier.

Zeit (Min.)		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Versuchs-Nr.													
I		105	95	100	115	95	90	90	90	70	80	75	60
II		130	120	100	90	90	70	110	95	95	90	80	70
III		90	90	100	100	90	100	90	100	100	60	50	50
Durchschnitt		108,3	101,6	100,0	101,6	91,6	86,6	96,6	95,0	88,3	76,6	68,3	60,0

Tabelle 4.

Zufuhrmenge der Spülflüssigkeit (ccm pro 10 Min.). Pituitrin-Ringer—hyperthyreotisches Tier.

Zeit (Min.)		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Versuchs-Nr.													
I	15	10	10	10	10	10	10	10	5	7	7	6	5
II	10	10	10	10	12	10	15	10	8	10	8	8	6
III	25	10	10	10	20	18	15	18	20	12	10	15	15
Durchschnitt	16,6	10,0	10,0	10,0	14,0	12,6	13,3	12,6	11,0	9,6	8,3	9,6	8,6

kelpräparats, so war beim normalen Tier die Zu- und Ausführflüssigkeit infolge der Gefässerweiterung reichlich, aber 60 Minuten nach Beginn der Durchspülung war letztere, wenn auch erstere immer relativ gross blieb, sehr vermindert, was auf starke Ödembildung hinweist. Dies ist wohl die Folge der durch Pituitrin bedingten Quellung der Gewebe.

Es fragt sich aber, woher es kommt, dass Pituitrin beim athyreotischen, besonders beim hyperthyreotischen Schenkelpräparat in seiner Ödembildenden Wirkung herabgesetzt wurde. Ich¹⁴⁾ habe schon darauf hingewiesen (Mitteilung I), dass das hyperthyreotische Schenkelgewebe, wenn es sich unter der Durchspülung mit Ringer im Zustande der Gewebsasphyxie befand, eine sehr ausgesprochene Ödembildung zeigte, während diese beim athyreotischen Schenkelpräparat eine geringere war. M. E. befinden sich bei Athyreose die Gewebszellen nicht nur schon im mehr oder minder ödematösen, d. h. mit Wasser gesättigten Zustand, sondern sie konsumieren auch wegen herabgesetzter Zellaktivität eine geringe Menge Sauerstoff, so dass sie bei Durchspülung mit Ringerlösung mit anderen Worten: bei plötzlich verminderter O₂-Zufuhr weniger der Asphyxie anheim fallen als die normalen Tiere. Infolgedessen bildet sich bei Athyreose geringeres Quellungsödem (Yamaguchi),¹¹⁾ während bei Hyperthyreose die Gewebe das Gegenteil aufweisen und gegen Sauerstoffmangel sehr empfindlich sind, so dass die Ödembildung eine intensive sein muss.

Ferner wurde von Weiss und Reiss¹⁵⁾ angenommen, dass Pituitrin die Zuckerverbrennung im Gewebe hemmt, und von Tsukamoto,* dass es auf den O₂-Verbrauch der Blutzellen erniedrigend einwirkt. Wenn man von diesen Tatsachen ausgeht, so lässt sich schliessen, dass sich bei Athyreose die Bildung des Quellungsödems vermindert, da der O₂-Verbrauch der Gewebe, welcher an und für sich geringer ist, durch die Pituitrinwirkung immer mehr herabgesetzt wird, dass ferner Pituitrin durch seine vasodilatatorische Wirkung mehr oder minder die Rücktranssudation des Gewebssaftes befördert und dadurch auch mechanisch auf die Ödembildung hemmend wirkt.

Die Erklärung für die hemmende Wirkung des Pituitrins auf die Ödembildung ist schwer zu geben. Bei hyperthyreotischen Tieren ist der O₂-Verbrauch der Gewebe vermehrt, so dass das ihnen entnommene überlebende Schenkelpräparat stärker asphyktisch wird, infolgedessen ein erheblicheres Ödem entsteht als bei normalen, aber beim Einwirkenlassen von

14) Ch. Sato, Tohoku Journ. Exp. Med., 1928, II, 33.

15) Weiss u. Reiss, Zeitschr. f. exp. Med., 1923, 38, 428.

*) Tsukamoto, Erscheint im nächsten Band dieser Zeitschrift.

Pituitrin auf erstere nimmt der O_2 -Verbrauch ab, so dass sich mehr oder minder Neigung zur Hemmung der Bildung des Quellungödems zeigt. Da aber bei solchen Tieren die Eigenschaft der Gewebe, Wasser zurückzuhalten, auch unter Pituitrinwirkung stärker ist als bei normalen, so ist der Prozentsatz der Bilanz der ein- und ausströmenden Flüssigkeitsmenge gegenüber ersterer, wie aus Fig. 2 ersichtlich, anfangs grösser als bei normalen Tieren. Wie Tab. 3 zeigt, zieht Pituitrin bei solchen Tieren die Gefässe stark zusammen, so dass die Zufuhr des Spülwassers auffallend abnimmt, zugleich auch die mit den Geweben in Berührung kommende Pituitrinmenge klein wird. Infolgedessen wird selbstverständlich die dem Pituitrin selbst zukommende ödembildende Wirkung mehr oder minder herabgesetzt werden. Andererseits behauptet Yamaguchi,¹¹⁾ dass die den Angiospasmus herbeiführenden Momente auch die Gewebsspannung verstärken. Deshalb muss ich auch bei meinen Versuchen an ihren Anstieg denken, welcher der Ödembildung im Gewebe entgegenwirkt. Beim Bestehen dieser Faktoren könnte die Ödembildung gehemmt werden. Weitere Gründe für die Ödembildung lassen sich vorläufig nicht finden.

II. Wirkung von Insulin auf die Ödembildung bei Durchspülung des normalen, hyperthyreotischen und athyreotischen überlebenden Kaninchenschenkelpräparates.

Seit Eppinger und Falta¹⁾ wird behauptet, dass die Schilddrüse und das Pankreas antagonistisch aufeinander wirken. Burn u. Marks¹⁶⁾ fanden an Katzen die hypoglykämisierende Wirkung des Insulins bei Athyreose zu- und bei Hyperthyreose abnehmend. Houssay u. Cisneros,¹⁷⁾ Lewis u. Magenta¹⁸⁾ u. a. nehmen an, dass Tiere mit Ausfall der Schilddrüsenfunktion gegen Insulin empfindlicher sind. Von Lépine u. Parturier,¹⁹⁾ Lawrence²⁰⁾ wird Besserung der Basedowkranken durch Insulin berichtet und auch Senga,²¹⁾ welcher zu gleichem Resultate gelangte, schloss, dass sich die Schilddrüse und das Pankreas gegenseitig antagonistisch beeinflussen. Also stehen diese beiden endokrinen Organe miteinander in innigem Zusammenhange, und es lässt sich nicht schwer daraus schliessen, dass dasselbe auch für den Wasseraustausch gelten wird.

Was nun die hauptsächlichsten Arbeiten über den Einfluss des Insulins auf den intermediären Wasseraustausch anbelangt, so wiesen Olmsted u. Taylor²²⁾ an einer Katze Zunahme des Blutfarbstoffs durch Insulin nach. Shiroshita²³⁾ sah, dass sich nach Insulin-

16) Burn u. H. Marks, Journ. Physiol., 1925, **60**, 131.

17) Houssay u. Cisneros, Cpt. rend. Soc. Biol., 1925, **93**, 877.

18) Lewis, u. Magenta, Cpt. rend. Soc. Biol., 1925, **92**, 821.

19) Lépine u. Parturier, C. R. Soc. Biol., 1924, **90**, 269.

20) Lawrence, Brit. Med. Journ., 1924, II, 753.

21) Senga, Manschu-Igaku Zasshi, 1925, **3**, 306. (jap.).

22) Olmsted u. Taylor, Amer. Journ. Physiol., 1924, **69**, 142.

23) Shiroshita, Hokkaido-Igaku-Zasshi, 1926, **14**, 251. (jap.)

injektion das Hämoglobin und die festen Blutbestandteile und auch in leichtem Grade Serumkochsalz vermehren, aber das Serumweiß nicht sehr beeinflusst wird. Ferner wurde von Klein,²⁴⁾ Staub²⁵⁾ u. a. Bluteindickung durch Insulin beobachtet, was letzterer darauf zurückführt, dass da nicht nur mehr Wasser infolge des Abbaus des Kohlehydrates in den Geweben gefordert wird, sondern auch der osmotische Druck durch die Abbauprodukte an der Gewebsseite ansteigt und das Blutwasser bis zur Herstellung des Gleichgewichts der Molarkonzentration in das Gewebe einströmt. Dagegen fand Horino²⁶⁾ bei Hunden durch Insulin bald relative, bald aber absolute Hydrämie auftreten. Kay u. Smith²⁷⁾ haben bei Kaninchen Abnahme des Blutfarbstoffs beobachtet, was sie der vermehrten Blutmenge zuschreiben. Okada²⁸⁾ bemerkte, dass Insulin bei Diabetikern Hydrämie hervorruft. Es wurde von Beni ya²⁹⁾ nachgewiesen, dass bei Diabetikern und pankreatektomierten Hunden durch Insulin Hämoglobin und Erythrozyten ab-, aber die weissen Blutkörperchen zunehmen. Hamilton, Barbour u. Warner³⁰⁾ nahmen an, dass bei Hunden und Kaninchen Insulin in krampferzeugender Dose keine Bluteindickung bewirkt. Yamaguchi³¹⁾ bestätigte durch Insulininjektion die Quellung zuerst des Blutes, dann des Gewebes. Ferner hat Villa,³²⁾ neuerdings haben auch Ichimi und ich³³⁾ bei Diabetes insipidus nach Insulininjektion Verminderung der Harnmenge mit gesteigerter Harnkonzentration beobachtet.

Im vorliegenden Versuche habe ich athyreotisches und hyperthyreotisches überlebendes Schenkelpräparat mit Insulin-Ringerlösung durchströmt, um die Ödembildung dabei zu beobachten. Die Spülflüssigkeit, die eine klinische Einheit von Insulin-Toronto pro dl Ringerlösung enthielt, wurde vor jedem Gebrauch frisch hergestellt und der Versuch nach dem schon geschilderten Verfahren vorgenommen.

Zuerst wurden normale überlebende Schenkelpräparate (etwa 150 g schwer) mit diesem Insulin-Ringer durchspült. Dabei ergab sich, dass der sich mit der Ödembildung zeigende Gewichtszunahmeprozentsatz bis zwei Stunden nach Beginn der Durchströmung jede dreissigste Minute im Durchschnitt aus vier Versuchen 7,0%, 8,2%, 13,0% und 23,2% betrug (Fig. 4). Beim Vergleich dieser Werte mit denen im Versuche mit normalem Ringer waren erstere sehr klein. Auch der Prozentsatz der Bilanz der ein- und ausströmenden Flüssigkeitsmenge gegenüber ersterer zeigte jede 10te Minute anfangs nicht immer kleine Werte, nämlich im Durchschnitte 15,0%, 17,8%, 11,5%, aber danach 9,5%, 12,6%, 9,5%, 10,6%, 12,5%,

24) Klein, Zeitschr. f. klin. Med., 1924, **100**, 459.

25) Staub, Insulin, Berlin 1925, 64.

26) Horino, Nippon-Naikwa-Gakkwai-Zasshi, 1926, **14**, 251. (jap.)

27) Kay u. Smith, Journ. of Physiol., 1924, **59**, 193.

28) Okada, Tokyo-Igakkwai-Zasshi, 1924, **38**, 1811. (jap.)

29) Beni ya, Nippon-Naikwa-Gakkwai-Zasshi, 1926, **14**, 243. (jap.)

30) Hamilton, Barbour u. Warner, Jour. Pharm. Exp. Therap., 1925, **24**, 335.

31) Yamaguchi, Tohoku Jour. Exp. Med., 1927, **9**, 1551.

32) Villa, Klin. Wochenschr., 1924, 1949.

33) Ichimi u. Ch. Sato, Tohoku Igaku Zasshi, 1928, **11**, 41.

Fig. 4.

Durchschnittliche Gewichtszunahme pro 30 Min. in % bei Durchspülung der normalen, athyreotischen und hyperthyreotischen Tiere mit normalen Ringer und Insulin-Ringer.

Fig. 5.

Durchschnittliche Bilanz (% pro 10 Min.) der Spülflüssigkeit (normalen Ringers und Insulin-Ringers) bei normalen, athyreotischen und hyperthyreotischen Tieren.

12,6%, 12,0%, 12,6% und 10,5% (Fig. 5), also kleinere Zahlen als die bei Durchspülung mit normalem Ringer.

Indessen belief sich bei Athyreose der von Ödembildung begleitete Gewichtszunahmeprozentsatz der überlebenden Schenkelpräparate (ca. 160–190 g schwer) 2 Stunden nach Beginn der Durchströmung jede 30ste Minute im Durchschnitt aus 4 Versuchen auf 16,0%, 29,3%, 38,8%, und 54,0% (Fig. 4). Diese Werte sind nicht nur bei weitem grösser als die bei normalen Tieren, sondern auch noch etwas grösser als die bei Durchspülung des athyreotischen Schenkelpräparats mit normalem Ringer. Auch der Prozentsatz der Bilanz der ein- und ausströmenden Flüssigkeitsmenge gegenüber

ersterer betrug jede 10te Minute vom Beginn der Durchströmung ab durchschnittlich 19,8%, 9,0%, 12,5%, 17,5%, 15,0%, 15,6%, 16,5%, 18,0%, 19,5%, 21,0%, 20,6% und 21,0% (Fig. 5). Die Veränderungen standen danach mit denen der Gewichtszunahme im Einklang.

Also wirkte Insulin auf die Gewebszellen des athyreotischen überlebenden Präparats mehr ödembildend als auf die des normalen Präparats, wobei die Stärke der Ödembildung der bei Durchspülung des athyreotischen Präparates mit normalem Ringer beinahe gleich war.

Die Durchspülung der hyperthyreotischen Schenkelpräparate, welche im Durchschnitt etwa 90 g schwer waren, ergab zwei Stunden nach ihrem Beginn jede dreissigste Minute im Durchschnitt aus 4 Versuchen einen Gewichtszunahmeprozentsatz von je 19,5%, 43,0%, 85,0% und 123,0%, also nach 60 Minuten eine bedeutende Ödembildung (Fig. 4). Diese Werte zeigten gegenüber denen bei normalen Tieren einen grossen Unterschied und auch, mit denen beim Versuche am hyperthyreotischen Präparat mit normalem Ringer verglichen, noch nach 60 Minuten etwas grössere Gewichtszunahme. Auch der Prozentsatz der Bilanz der ein- und ausströmenden Flüssigkeitsmenge gegenüber ersterer belief sich jede 10te Minute auf durchschnittlich 22,5%, 20,0%, 21,6%, 20,5%, 21,6%, 25,6%, 27,8%, 34,6%, 35,5%, 38,0%, 43,0% und 48,2%, und ihre Veränderung stimmte mit der der Gewichtszunahme fast überein (Fig. 5).

Also wirkte Insulin auf das Gewebe des hyperthyreotischen Organismus bei weitem stärker ödembildend als auf das des athyreotischen. Die Stärke der Ödembildung war der bei Durchspülung des hyperthyreotischen Präparats mit normalem Ringer beinahe gleich.

Wenn dann nach der Differenz der sich in den oben geschilderten Versuchsreihen während zwei Stunden vom Beginn der Durchströmung ab in jeder halben Stunde ergebenden Gewichtszunahmeprozentsätze die zeitlichen Veränderungen der Intensität der Ödembildung

Fig. 6.

Zeitlicher Verlauf der Intensität der Ödembildung bei Durchspülung der normalen, athyreotischen und hyperthyreotischen Tiere mit Insulin-Ringer.

durch Insulin miteinander verglichen werden (Fig. 6), so zeigen sie sich bei normalen Tieren bis zur 90sten Minute langsam ab- (5,0%, 3,0%, 3,2%), aber danach ziemlich zunehmend (10,0%), woraus folgt, dass die Ödembildung bei normalem Schenkelpreparat zwar gering ist, aber langsam zunimmt. Bei Athyreose zeigen sich die Differenzen: 17,5%, 12,0%, 10,0% und 16,2%, so dass die Ödembildung im Beginn der Insulindarreichung stark ist und mit der Zeit abnimmt. Bei Hyperthyreose findet man 19,2%, 26,0%, 40,0% und 42,2%, was eine allmählich sich verstärkende Ödembildung erkennen lässt.

Weiter wurde der Einfluss des Insulins auf die Gefäße nach der Menge der einströmenden Flüssigkeitsmenge untersucht. Im normalen Präparate bewirkte es von Anfang an eine deutliche Abnahme der Einfuhrmenge (Tab. 5, vgl. auch Tab. 1), woraus man auf gefäßverengernde Wirkung des Insulins schliessen kann. Dagegen war die einströmende Flüssigkeit bei athyreotischen Tieren von Anfang an reichlich (Tab. 6), so dass hier Insulin gefässerweiternd zu wirken scheint, während sie bei hyperthyreotischen (Tab. 7) von der bei Durchspülung des normalen Präparates mit normalem Ringer (Tab. 1) kaum verschieden war, so dass sich keine Gefäßwirkung des Insulins nachweisen liess.

Es ist schon vielfach darauf hingewiesen worden, dass Insulin das

Tabelle 5.

Zufuhrmenge der Spülflüssigkeit (ccm pro 10 Min.). Insulin-Ringer—normales Tier.

Versuchs-Nr.	Zeit (Min.)											
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
I	27	23	20	20	15	12	20	18	10	15	15	15
II	28	20	18	15	20	15	20	15	12	15	10	10
III	15	13	15	20	15	18	20	20	15	20	15	10
Durchschnitt	23,3	18,7	17,7	18,3	16,7	15,0	20,0	17,7	12,3	16,7	13,3	11,7

Tabelle 6.

Zufuhrmenge der Spülflüssigkeit (ccm pro 10 Min.). Insulin-Ringer—athyreotisches Tier.

Versuchs-Nr.	Zeit (Min.)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
I		130	110	100	85	90	85	65	70	80	70	80	80
II		80	110	100	85	90	85	65	70	80	70	80	80
III		90	110	125	115	100	90	100	100	100	90	80	90
Durchschnitt		100,0	110,0	108,3	95,0	96,6	86,6	76,6	80,0	86,6	76,6	80,0	83,3

Tabelle 7.

Zufuhrmenge der Spülflüssigkeit (ccm pro 10 Min.). Insulin-Ringer—hyperthyreotisches Tier.

Versuchs-Nr.	Zeit (Min.)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
I		85	60	75	85	90	110	105	120	100	110	125	100
II		100	120	120	130	100	110	80	85	85	90	70	70
III		40	36	10,0	66,0	35	20	70	54	64	40	39	45
Durchschnitt		75,0	72,0	68,5	93,8	75,2	80,2	85,3	80,5	83,3	80,0	78,2	75,3

Wasser im Gewebe zurückhält. Es fragt sich nun, woher es kam, dass in meinem Versuche am normalen Schenkelpräparat Insulin auf die Ödembildung hemmend wirkte. Die Ursache davon könnte wohl in der Gefässwirkung des Insulins erblickt werden. Nämlich, wie aus Tab. 5 ersichtlich, kam durch Insulin ausgesprochener Angiospasmus zustande, so dass dadurch weniger Spülflüssigkeit zugeführt wurde und auch die mit den Geweben in Berührung kommende Insulinmenge geringer war. Da ferner nach Yamaguchi unter den Bedingungen, unter welchen der Angiospasmus hervorgerufen wird, die Gewebespannung ansteigt, könnte auch in meinen Versuchen die Unterdrückung der Gewebsquellung dadurch möglich sein. Dass auf diese Weise Insulin, wenn auch seine eigentliche Wirkung nach den Autoren in der Gewebsquellung besteht, in meinen Versuchen auf die Ödemerzeugung hemmend wirkte, ist m. E. keine paradoxe Erscheinung. Da bei Athyreose Insulin vielmehr vasodilatatorisch wirkte, so kann es bei Durchspülung des athyreotischen Präparats mit Insulin-Ringerlösung unbeschränkt quellungsfördernde Wirkung ausüben. Und da überdies das athyreotische Gewebe im allgemeinen gegen die Insulinwirkung einigermassen empfindlich ist, so könnte es ohne wie bei normalen Tieren die Ödembildung zu hemmen, im Gegenteil diese unterstützen.

Bei Hyperthyreose machte sich Zellaktivität im überlebenden Zustande lebhaft geltend und stellte sich frühzeitig Gewebsasphyxie ein, welche bald zu starker Odembildung führte. Diese trat, da Insulin hier keine Gefässkontraktion hervorrief, unter seiner gewebsquellenden Wirkung um so stärker ein.

Zusammenfassung.

1. Im Durchspülungsversuch wirkte Pituitrin bei normalen Tieren auf das Gewebe quellungsfördernd.

Aber sowohl bei Athyreose als auch bei Hyperthyreose wirkte Pituitrin auf das Gewebe quellungshemmend, und zwar bei letzterer stärker.

2. Im Durchströmungsversuch wirkte Insulin auf das normale Gewebe quellungshemmend.

Aber sowohl auf das athyreotische als auch auf das hyperthyreotische Gewebe übte Insulin eine mehr oder minder quellungsfördernde Wirkung aus, deren Stärke von der beim Versuch mit Spülflüssigkeit ohne Insulinzusatz nicht sehr verschieden war.

3. Im Durchspülungsversuch schienen Pituitrin und Insulin auf den Wasseraustausch im entgegengesetzten Sinne zu wirken.