Über die Eigentümlichkeit der Schilddrüsenextrakte von Basedowkranken betreffs der Steigerung des Sauerstoffverbrauchs.

II. Mitteilung.

Schwankung des Sauerstoffverbrauchs des Kaninchens bei Einspritzung von Milzextrakten, Milzpräparaten sowie Jodkalilösungen.

Von

Kenji Saito.

(齋藤堅治)

(Aus der chirurgischen Klinik von Prof. S. Sekiguchi,
Kaiserliche Universität zu Sendai.)

I. Einleitung.

Als Milzfunktionen sind uns heute sehr viele bekannt. Früher wurde die Milz allgemein als blutbildendes oder blutzerstörendes Organ angesehen, neuerdings aber stellten viele Autoren die innersekretorische Funktion der Milz und ihre Stoffwechselregulierung fest. Seit zehn Jahren ist die Beziehung der Milz zum Grundumsatz nachgewiesen und seitdem allgemein anerkannt.

Zum ersten Mal hat Richet¹⁾ die Appetitsteigerung splenektomierter Hunde beobachtet und die Milz als stoffwechselsteigend betrachtet, während in der Ascherschen Schule man auf Grund zahlreicher Arbeiten Umsatzverminderung an nimmt. Streuli²⁾ teilte Resistenzerhöhung gegen O₂-Mangel bei der splenektomierten Maus mit, Danoff³⁾ hat bei ihr Steigerung des Stoffwechsels konstatiert. Hauri⁴⁾ konnte beim splenektomierten Kaninchen deutliche Zunahme der Kohlensäure- und Wasserausscheidung beobachten; wenn aber bei demselben Kaninchen die Schilddrüse entfernt wurde, kehrte die frühere Höhe der Kohlensäure- und Wasserausscheidung zurück. Daraufhin behauptete er die antagonistische Wirkung der Milz und der Schilddrüse. Dagegen hat Aszódi⁵⁾ diese Experimente einer strengen Kritik unterzogen. Er hat bei Ratten nur eine sich über etwa 14 Tage erstreckende Erhöhung des Grundumsatzes nach Sple-

nektomie nachgewiesen, die aber als Operationsfolge anzusehen wäre. Koda⁶⁾ und Daubler⁷⁾ betonten, dass bei dem mit gewöhnlicher Nahrung gefütterten splenektomierten Tiere keine sichtbare Gasstoffwechselschwankung eintrete.

Peracchia⁸⁾ hat diese Versuche wiederholt und bei Hunden nach Splenektomie Erhöhung des Grundumsatzes um 20–25% beobachtet, die nach 4 Monaten wieder ziemlich abgeklungen war, jedoch deutlich alle direkten Wirkungen der Operation überdauerte. Gegen die oben erwähnten Veröffentlichungen haben Schneider⁹⁾ u. Nitschke mit Milzextrakt interessante bedeutungsvolle Experimente ausgeführt. Dabei konnten sie mit einer von Nitschke dargestellten, durch Essigsäure-Alkohol und Äther aus der Milz extrahierten phosphorhaltigen Substanz bei Meerschweinchen den Grundumsatz um 14–35%, durchschnittlich um 22,9% gesunken nachweisen. Jeney¹⁰⁾ teilte auch die den Gasstoffwechsel vermindernde Wirkung des eiweissfreien Milzextrakts mit.

Früher habe ich zusammen mit Katsura¹¹⁾ durch Kleindosisbestrahlung der Milz Sinken des O₂-Verbrauchs, durch Grossdosisbestrahlung dessen Steigen beobachtet. Jene Abnahme halten wir für eine Funktionssteigerung der Milz, diese Zunahme für ihre Hypofunktion, da wir bei der Splenektomie Vermehrung des O₂-Verbrauchs, bei der Injektion des Milzextrakts dessen Verminderung wahrnehmen konnten; durch Bestrahlung entmilzter Tiere waren keine wesentlichen Veränderungen nachzuweisen. Was für eine Wirkung kann man bei dieser Milzextraktinjektion auf den O₂-Verbrauch normaler Kaninchen erwarten? Wenn dieser Extrakt den O₂-Verbrauch senkende Wirkung beim normalen Kaninchen wie beim stoffwechselsteigernden haben würde, so wäre das ziemlich bedeutungsvoll für die Entscheidung der Frage, ob man dieses Extrakt zur Behandlung von Thyreotoxikosen und auch für Basedowkranke anwenden kann. Also spritzte ich zunächst das Milzextrakt gesunden Kaninchen ein und beobachtete seinen Einfluss auf die O₂-Verbrauchsschwankungen. Um zu prüfen, ob diese Wirkung für meinen Extrakt spezifisch sei, verglich ich zweitens seine Wirkung mit der des im Handel befindlichen Milzpräparats „Lienalin.“

Kürzlich wurde Jod in kleiner Dose zur Behandlung des Morbus Basedowii erfolgreich angewandt, dabei sank der Grundumsatz unter Erleichterung der verschiedenen Basedowsymptome. Der Wirkungsmechanismus des Jods auf den Organismus ist sehr kompliziert, und auch die grundumsatzsenkende Wirkung des Jods ist schwer zu erklären, aber diese Senkung des Grundumsatzes ist bei der Jodtherapie als wichtigstes Merkmal für deren günstigen Einfluss anzusehen. Zum ersten Mal bemerkten Löwy¹²⁾ und Zondek bei Behandlung des

Morbus Basedowii mit Jod in kleinen Dosen Senkung des gesteigerten Grundumsatzes unter Erleichterung der anderen klinischen Symptome, was dann von vielen Autoren nachgeprüft wurde und jetzt allgemein anerkannt ist.

Aber bei allen oben erwähnten Veröffentlichungen handelt es sich um pathologisch gesteigerten Grundumsatz, und bis jetzt gibt es nur wenige Mitteilungen, die über den Einfluss des Jods auf den Grundumsatz beim Gesunden berichten. Magnus-Levy¹³⁾ konnte beim gesunden Menschen durch Verabreichung von Jod keinen bemerkenswerten Einfluss auf den Grundumsatz feststellen und behauptete, dass Jod in anorganischem Zustand keinen Einfluss auf den Grundumsatz ausüben könne. Liebesny¹⁴⁾ gab bei Behandlung von Strumakranken mit Jod in kleinen Dosen an, dass bei Schilddrüsenhyperfunktion Sinken des Gasstoffwechsels zur Norm, aber bei Hypofunktion dessen Steigerung und bei Gesunden kein Einfluss zu beobachten war.

Hildebrandt¹⁵⁾ vermutete, dass die bisher von vielen Autoren angewandte Jodmenge zu gross sei, und er hat in seinen Versuchen an Ratten bei ganz kleiner Jodmenge (0,5–1 mg) Senkung des O₂-Verbrauchs, bei grösserer Dose (30–50 mg) in der Mehrzahl der Fälle Zugrundegehen unter Krämpfen, aber bei anderen am Leben bleibenden Fällen leichtgradige Steigerung des O₂-Verbrauchs festgestellt. Die Ergebnisse dieses Autors interessierten mich besonders, sodass ich nachprüfend an Kaninchen durch kleinere und verhältnismässig grössere Jodinjektionen die Schwankungen des O₂-Verbrauchs untersucht habe.

II. Methodik.

Wie in der ersten Mitteilung wurden als Versuchstiere gesunde erwachsene Kaninchen von etwa 2 kg benutzt; zur Messung des O₂-Verbrauchs wurde der Sanborn-Benedictsche Apparat, statt des Sauerstoffs aber frische Luft verwendet. Alle andere Bedingungen waren völlig gleich wie in der ersten Mitteilung. Das Milzgewebe wurde von gesunden Kaninchen extirpiert und sofort mit Alkohol und Wasser extrahiert. Nach Enteiweissung und Entfetten, ganz wie in der ersten Mitteilung ausgeführt, wurde der Extrakt so mit Wasser verdünnt, dass 1 g Extrakt 0,3 g Milzgewebe entsprach. Als Milzpräparat wurde Lienalin verwandt.

Bei Injektion von Jod wurde eine bestimmte Dose Jodkali immer in 1 ccm 0,9%iger Kochsalzlösung aufgelöst und dann intravenös injiziert. Bei Injektion der grössten Dose wurde Jodkali in 2–3 ccm aufgelöst, um über mässige Konzentration zu vermeiden. Dabei muss man die Injektion möglichst langsam ausführen, da ich bei schneller Injektion oft Krämpfe beobachten konnte.

III. Versuchsergebnisse.

(A) Subkutane Injektion des Alkohol- und Wasserextrakts gesunder Kaninchenmilz.

Tabelle I.

O₂-Verbrauch pro Minute (ccm) nach der Injektion von Milzextrakten der gesunden Kaninchen.

Nr. u. Geschlecht des Kaninchens	Körpergewicht (kg)	Arten der Extrakte	Injektionsdosis (ccm)	O ₂ -Verbrauch pro Minute					Wirkungsdauer
				Durchschnitt vor der Injektion (ccm)	Im Beginn des Austrittes der Wirkung (ccm)	Maximum im Experimente (ccm)	Minimum im Experimente (ccm)	Maximale Schwankung (%)	
Nr. 35 ♀	2,33	Alkohol- extrakt	2,0	28,2 (Nach 15 Min.)	26,2 (Nach 15 Min.)	28,9 (Nach 24 Stdn.)	22,5 (Nach 45 Min.)	-21,4	2 Stdn.
Nr. 36 ♂	1,95		"	22,7 (Nach 15 Min.)	18,7 (Nach 15 Min.)	22,6 (Nach 3 Tage)	17,8 (Nach 1,5 Stdn.)	-21,7	2,5 Stdn.
Nr. 43 ♂	1,93	Wasser- extrakt	"	22,8 (Nach 15 Min.)	20,8 (Nach 15 Min.)	22,9 (Nach 2 Tage)	18,8 (Nach 2 Stdn.)	-17,4	3 Stdn.
Nr. 47 ♀	2,07		"	24,7 (Nach 30 Min.)	22,1 (Nach 30 Min.)	24,8 (Nach 6 Stdn.)	18,4 (Nach 1,5 Stdn.)	-28,0	6 Stdn.

Wie diese Tabelle zeigt, nimmt der O₂-Verbrauch des gesunden Kaninchens bei subkutaner Injektion von 2 ccm Milzextrakt eines gesunden Kaninchens stets deutlich ab. Der O₂-Verbrauch begann nach 15–30 Minuten zu sinken und erreichte nach 1–2 Stunden sein Minimum; nach 2–6 Stunden kehrte er zur Norm zurück. Kaninchen Nr. 35, dem Alkoholextrakt injiziert wurde, zeigt nach 45 Minuten einen um 20,3% tieferen Wert, Nr. 36 nach 1,5 Stunden einen um 21,1% tieferen und Kaninchen Nr. 43, dem Wasserextrakt injiziert wurde, nach 2 Stunden 17,5% und Nr. 47 nach 1,5 Stunden 25,8%. Demnach betragen die durchschnittlichen Werte der Abnahme des O₂-Verbrauchs beim Alkoholextrakt 20,6% und beim Wasserextrakt 21,6%; also besteht kein bemerkenswerter Unterschied zwischen beiden.

Nach obigen Ergebnissen kann man sagen, dass die subkutane Injektion von 2 ccm meines Milzextrakts starke Verminderung des O₂-Verbrauchs während einiger Stunden hervorrufen kann.

(B) Subkutane Injektion von „Lienalin.“

Tabelle II.

O₂-Verbrauch pro Minute (ccm) nach der Injektion von Lienalin.

Nr. u. Geschlecht des Kaninchens	Körpergewicht (kg)	Nr. der Injektion	O ₂ -Verbrauch pro Minute					Wirkungsdauer	
			Injektionsdosis (ccm)	Durchschnitt vor der Injektion (ccm)	Im Beginn des Austrittes der Wirkung (ccm)	Maximum im Experimente (ccm)	Minimum im Experimente (ccm)		Maximale Schwankung (%)
Nr. 64 ♂	1,71		1,5	23,7	21,4 (Nach 30 Min.)	25,5 (Nach 5 Tage)	17,6 (Nach 2 Stdn.)	—25,7	2 Tage
Nr. 72 ♂	1,72		1,0	23,4	20,4 (Nach 45 Min.)	24,2 (Nach 24 Stdn.)	18,6 (Nach 3 Stdn.)	—20,5	24 Stdn.
Nr. 73 ♂	1,96		1,0	25,5	24,2 (Nach 1 Std.)	26,0 (Nach 7 Stdn.)	20,2 (Nach 2,5 Stdn.)	—20,8	24 Stdn.
Nr. 71 ♂	1,82	I. Injek- tion	0,5	19,8	18,4 (Nach 15 Min.)	20,2 (Nach 6 Stdn.)	14,8 (Nach 45 Min.)	—19,5	6 Stdn.
		II. Injek- tion	0,5		14,8 (Nach 30 Min.)	20,4 (Nach 24 Stdn.)	14,8 (Nach 30 Min.)	—19,5	24 Stdn.

In Tab. II. findet man auch sofortige Senkung des O₂-Verbrauchs nach subkutaner Einspritzung von 0,5–2 ccm „Lienalin.“ Das Sinken des O₂-Verbrauchs trat schon nach 15–60 Minuten auf und erreichte nach $\frac{1}{2}$ –3 Stunden sein Minimum. Dann stieg er allmählich wieder und kehrte nach 6–48 Stunden zur Norm zurück. Beim Vergleich mit dem oben erwähnten Ergebnis bei Einspritzung meines Milzextrakts ist diese den O₂-Verbrauch senkende Wirkung des „Lienalins“ im wesentlichen ganz einheitlich, aber in der Stärke und Dauer dieser Wirkung übertraf „Lienalin“ meinen Milzextrakt. Also ist diese den O₂-Verbrauch senkende Wirkung meines Milzextrakts nicht spezifisch für diesen Extrakt, sondern allen Milzextrakten gemeinsam, d. h. sie ist im Milzhormon enthalten. Also steht es ausser allem Zweifel, dass die Hyperfunktion der Milz auf den Gasstoffwechsel immer hemmend, die Hypofunktion fördernd wirkt. Demnach stimmt mein Ergebnis wesentlich mit dem vieler Autoren überein, die Antagonismus zwischen Schilddrüse- und Milzfunktion betonen.

(C) Intravenöse Injektion einer Jodkali-Kochsalzlösung
in verschiedener Konzentration.

Um die Schwellenwerte der Joddose bei gesunden Kaninchen zu finden, spritzte ich zuerst eine äusserst kleine Menge von Jodkali in die Ohrvene des Kaninchens ein und beobachtete sehr genau die Schwankungen des O_2 -Verbrauchs. Dann spritzte ich stufenweise zunehmende Dosen von Jodkali ein und wiederholte die gleichen Versuche mehrmals, wobei ich zu folgenden Ergebnissen kam.

Bei Kaninchen, denen eine äusserst kleine Menge Jodkali (Nr. 76 0,6 mg pro kg; Nr. 104 1,3 mg pro kg; Nr. 83 2,5 mg pro kg) intravenös injiziert wurde, fand man keine wesentlichen Schwankungen des O_2 -Verbrauchs. Aber bei 2 Kaninchen, denen 2,8 mg pro kg Jod injiziert wurden (Nr. 84, Nr. 75), beobachtete ich prompt erhebliche Abnahme des O_2 -Verbrauchs. Wegen der individuellen Schwankungen der Empfindlichkeit der Kaninchen gegen die Jodinjektion ist es sehr schwer, die Schwellenwerte sicher festzustellen, aber aus obigen Ergebnissen kann man etwa 2,8 mg pro kg als Schwellen bezeichnen.

Bei Einspritzung einer grösseren Joddose bis zu etwa 50 mg pro kg konnte ich in allen Fällen deutliche Senkung des O_2 -Verbrauchs, beobachten, und zwar begann er schon nach einigen Minuten zu sinken, erreichte nach 2–6 Stunden sein Minimum und kehrte allmählich zur Norm zurück.

Kaninchen Nr. 74 (4 mg pro kg) zeigte nach 4 Stunden einen um 18,3% tieferen Wert, Nr. 86 (5,5 mg pro kg) nach 2–2,5 Stunden 20,6% Nr. 79 (11,4 mg pro kg) nach 6 Stunden 18,1%, und Nr. 74 kehrte nach 3 Tagen, Nr. 86 nach 5 Stunden und Nr. 79 wiederum nach 3 Tagen zur Norm zurück. Dagegen zeigte Nr. 77 (23,3 mg pro kg) nach 4 Stunden auch einen um 21,7% tieferen Wert und Nr. 78 (52,8 mg pro kg) schon nach 1,5 Stunden 23,6%, aber in diesen 2 Fällen kehrte dieser gesunkene Wert schon nach 6 Stunden wieder zum Anfangswerte zurück.

Dieses Sinken des O_2 -Verbrauchs scheint im Bereich von 4–20 mg pro kg zu liegen und umso deutlicher einzutreten, je kleiner die Injektionsdosis ist, dagegen die Dauer dieser Wirkung umso länger zu sein, je grösser die Injektionsdosis ist. Jedoch nimmt die Stärke und auch die Dauer dieser Senkung beim Kaninchen, dem mehr als 20 mg pro kg injiziert wird, ab.

Vergleicht man meine obigen Ergebnisse an Kaninchen mit denen Hildebrandts¹⁵⁾ an Ratten, so kann man im wesentlichen Übereinstimmung feststellen; bei Kaninchen traten die Schwankungen des O_2 -Verbrauchs noch deutlicher auf. Nach Hildebrandt findet man als Schwellenwerte für Jod bei Ratten von 100–180 g Körpergewicht

Tabelle III.
O₂-Verbrauch pro Minute (ccm) nach der Injektion von KJ-NaCl-Lösung.

Nr. u. Geschlecht des Kaninchens	Körpergewicht (kg)	Injektions- menge von KJ (mg pro kg)	O ₂ -Verbrauch pro Minute					Wirkungsdauer	Veränderung des Körpergewichts	Allgemein- zustand	
			Durchschnitt vor der In- jektion (ccm)	Im Beginn des Wirkungs (ccm)	Maximum im Experimente (ccm)	Minimum im Experimente (ccm)	Maximale Schwankung (%)				
Nr. 76 ♀	1,76	0,6	15,1	Keine deutliche Veränderung							
Nr. 104 ♂	1,91	1,3	23,7 (Nach 30 Min.)	25,4 (Nach 6 Std.)	23,0 (Nach 5 Tage)		+ 6,7	7 Std.	Abnahme	Keine Veränderung	
Nr. 83 ♂	2,23	2,3	25,2	Keine deutliche Veränderung							
Nr. 84 ♂	1,77	2,8	18,0 (Nach 30 Min.)	18,4 (Nach 24 Std.)	13,7 (Nach 2 Std.)		- 26,0	24 Std.	Keine Veränderung	Keine Veränderung	
Nr. 75 ♂	1,79	2,8	18,1 (Nach 30 Min.)	18,4 (Nach 4 Tage)	12,8 (Nach 2 Std.)		- 28,9	4 Tage	Abnahme	"	
Nr. 74 ♂	2,48	4,0	24,6 (Nach 1 Std.)	24,8 (Nach 3 Tage)	20,1 (Nach 4 Std.)		- 18,3	3 Tage	"	Vermehrung d. Resp.-zahl	
Nr. 86 ♀	1,80	5,5	18,5 (Nach 30 Min.)	25,6 (Nach 24 Std.)	14,6 (Nach 2 Std.)		- 20,6	5 Std.	"	"	
Nr. 79 ♂	1,76	11,4	20,8 (Nach 30 Min.)	21,9 (Nach 4 Tage)	17,1 (Nach 6 Std.)		- 18,1	3 Tage	"	"	
Nr. 77 ♂	2,15	23,3	20,7 (Nach 2,5 Std.)	24,5 (Nach 24 Std.)	16,2 (Nach 4 Std.)		- 21,7	6 Std.	"	Keine Veränderung	
Nr. 78 ♀	1,89	52,8	23,8 (Nach 15 Min.)	24,6 (Nach 24 Std.)	18,1 (Nach 1,5 Std.)		- 23,6	6 Std.	Keine Veränderung	"	
Nr. 81 ♀	2,14	70,0	16,2 (Nach 1 Std.)	19,0 (Nach 1,5 Std.)	16,2 (Nach 4 Std.)		+ 17,2	5 Tage	"	Muskel- zuckung	
Nr. 82 ♀	2,03	98,5	18,8 (Nach 30 Min.)	22,5 (Nach 3 Std.)	18,0 (Nach 2 Std.)		+ 20,3	3 Tage	Abnahme	"	
Nr. 80 ♂	1,81	110,5	19,9	Starb nach 5 Minuten mit allgemeinen Krampf.							

0,5 mg. Nach Injektion von 0,5 mg Jod sinkt der O_2 -Verbrauch nach 2 Tagen um 8%, bei 2 mg nach 3 Tagen um 6,7% und bei 10 mg nach 2 Tagen um 20%.

Bei der Injektion einer grossen Dosis Jod (50–100 mg pro kg) kann man statt der Abnahme Steigerung des O_2 -Verbrauchs, aber viel längere Dauer der Injektionswirkung feststellen. Kaninchen Nr. 81 (70 mg pro kg) und Nr. 82 (98,5 mg pro kg) zeigten leichtgradige Zunahme des O_2 -Verbrauchs. Nr. 81 erreichte nach 1,5–2 Stunden sein Maximum (17,2%) und kehrte nach 5 Tagen zur Norm zurück, und Nr. 82 stieg nach 3 Stunden bis zum Maximum, um nach 3 Tagen zum Anfangswerte zurückzukehren. Bemerkenswert ist dabei, dass trotz langsamer vorsichtiger Injektion die Kaninchen manchmal schwere, allgemeine fibrilläre Muskelzuckungen bekamen. Kaninchen Nr. 80, dem 110,5 mg pro kg injiziert wurden, starb nach einigen Minuten unter schweren, allgemeinen tonischen Muskelkrämpfen. Hildebrandt⁽¹⁵⁾ wies nach, dass Ratten bei intravenöser Injektion von 30–50 mg Jod meistens unter allgemeinen Muskelkrämpfen zugrunde gehen. Also kann man schliessen, dass bei Kaninchen über 110 mg pro kg Jod und bei Ratten über 50 mg tödlich wirken.

IV. Zusammenfassung.

Auf Grund obiger Ergebnisse kann man sagen, dass sich bei der den O_2 -Verbrauch senkenden Wirkung des Milzextrakts bei gesunden Kaninchen kein bemerkenswerter Unterschied zwischen dem Alkohol- und dem Wasserextrakt erkennen lässt und bei der Einspritzung einer bestimmten Dose davon regelmässig eine einige Stunden lang anhaltende Abnahme des O_2 -Verbrauchs eintritt, die nach 2–5 Stunden zur Norm zurückkehrt. Dieses Sinken des O_2 -Verbrauchs kann man auch bei Einspritzung von Lienalin beobachten, und zwar waren dabei sein Grad und seine Dauer im Vergleich mit dem bei Milzextrakt viel deutlicher. Früher hatte ich zusammen mit Katsura⁽¹¹⁾ beim splenektomierten Kaninchen, dessen O_2 -Verbrauch gestiegen war, durch Injektion von Milzextrakt deutliches Sinken des O_2 -Verbrauchs nachgewiesen. Also möchte ich hier betonen, dass diese den Grundumsatz senkende Wirkung des Milzextrakts nicht nur bei pathologischer Steigerung, sondern auch in der Norm ebenso eintritt. Bei meinen Versuchen haben der Alkohol- und der Wasserextrakt der Milz die gleiche den O_2 -Verbrauch senkende Wirkung wie Lienalin; demnach scheint das Milzhormon im allgemeinen den Grundumsatz senkend zu wirken. Also kann durch Funktionssteigerung der Milz Sinken des Gasstoffwechsels, durch Funktionsverminderung dessen Zunahme hervorgerufen werden.

Ob diese den Grundumsatz senkende Wirkung des Milzhormons direkt auf die Schilddrüsenfunktion hemmend oder auf das ausgebildete Schilddrüsenhormon vernichtend wirkt, ist noch fraglich. Wie ich schon in der ersten Mitteilung erwähnt habe, wirkte das Schilddrüsenextrakt bzw. das Thyroxin auf den O_2 -Verbrauch erst nach 6–8 Stunden und zwar einige Tage lang, während mein Milzextrakt, wie oben erwähnt, direkt nach der Einspritzung seine Wirkung entfaltete, die aber nach einigen Stunden vorüberging. Woher kommt dieser Unterschied? Abderhalden und Wertheimer¹⁶⁾ fanden die gleiche Tatsache; während nämlich der Einfluss der Inkretstoffe, wie z. B. Adrenalin, Insulin, sich in kürzester Zeit nach erfolgter parenteraler Zufuhr geltend macht, trat der des Thyroxins erst nach längerer Zeit in Erscheinung. Sie behaupteten auf Grund ihrer Experimente, dass Thyroxin nicht als solches wirksam ist, vielmehr ein Umwandlungsprodukt zur Geltung kommt, oder aber dass durch das genannte Inkret ein Vorgang ausgelöst wird, der dann seinerseits jene Erscheinungen zur Folge hat, die zur Zeit noch dem Thyroxin direkt zugeschrieben werden. Folglich besteht die Möglichkeit, dass der Extrakt sowie das Präparat der Schilddrüse nicht als Hormon auf den O_2 -Verbrauch wirken, sondern zunächst die Schilddrüse angreifen und dann sekundär ihre Sekretionssteigerung herbeiführen, um dadurch den Grundumsatz zu erhöhen. Dagegen wirken der Extrakt sowie Präparate der Milz direkt als Hormon selbst. Die von Schneider⁹⁾ u. Nitschke dargestellte Phosphorsubstanz senkt den Grundumsatz erst nach 6–12 Stunden, sie kann also mit meinem Milzextrakt im wesentlichen nicht identisch sein, sondern lässt mich vielmehr an das Thyroxin in den Schilddrüsenpräparaten denken.

Bei Injektion einer kleinen Jodmenge (2,8–50 mg pro kg) sinkt der O_2 -Verbrauch nach einigen Minuten und erreicht nach 2–6 Stunden sein Minimum, das einige Tage lang andauert; dagegen steigt er bei einer grösseren Menge (70–100 mg pro kg) und bleibt so einige Tage lang. Wie schon oben bemerkt, konnte in früheren Veröffentlichungen durch Verabreichung von Jod kein bemerkenswerter Einfluss auf den Menschen oder das Tier beobachtet werden, was ich der zu grosse Joddose zuschreiben möchte. Bei der Verabreichung einer kleinen Menge Jod ist stets Abnahme des O_2 -Verbrauchs zu erwarten, ganz wie bei meinen und den Hildebrandtschen¹⁵⁾ Versuchen. Der Wirkungsmechanismus des Jods auf den Gasstoffwechsel ist bis jetzt noch nicht völlig aufgeklärt, aber man kann doch schon als Ursache des Sinkens des O_2 -Verbrauchs folgende drei Bedingungen vermuten:

- 1) Jod wirkt direkt auf Atemzentrum, Organe oder Gewebe selbst.
- 2) Es greift zuerst die Schilddrüse an und hemmt sekundär durch Ver-

änderung der Schilddrüsenfunktion. 3) Es übt auf die zur Schilddrüse antagonistisch wirkenden Organe einen Einfluss aus und steigert deren Funktion.

Hildebrandt¹⁵⁾ hat die Jodwirkung auf den O_2 -Verbrauch strumektomierter Ratte sowie gesunder als gleich nachgewiesen und dabei betont, dass Jod nicht durch Vermittelung der Schilddrüse im Körper kräftig wirkt, sondern direkt das Gewebe oder die Zellen angreift. Neuerdings aber wird diese Annahme von vielen Autoren bestritten und jetzt überwiegend die Schilddrüsentheorie anerkannt. Zweifellos hat Jod im Körper nur zur Schilddrüse sehr innige Beziehung. In den Körper eingeführtes Jod wird zuerst in die Schilddrüse aufgenommen und als organisches Jod in Kolloidsubstanz aufbewahrt. Nach Tsuji¹⁷⁾ haben die Epithelzellen der Schilddrüse zwei Funktionen, zunächst Umformung und Aufbewahrung des im Blut zirkulierenden Jods in Kolloidsubstanz und zweitens Bildung und Sezernierung des Schilddrüsenhormons im Blut. Bei der Steigerung der ersten Funktion nimmt die Schilddrüsenfunktion ab, dagegen bei der Steigerung der zweiten Funktion zu.

Demnach kann man sagen, dass bei Einführung einer kleinen Jodmenge die Kolloidsubstanz in der Schilddrüse, wie oben erwähnt, zunehmen, folglich Abnahme des Grundumsatzes infolge der Verminderung der Schilddrüsenfunktion einzutreten scheint.

Schlussfolgerung.

(1) Bei subkutaner Einspritzung von 2 ccm Milzextrakt eines gesunden Kaninchens sinkt der O_2 -Verbrauch des normalen Kaninchens schon nach 15–30 Minuten und erreicht nach 1–2 Stunden sein Minimum (durchschnittlich 21,1%), kehrt aber nach 2–6 Stunden zur Norm zurück. Dabei bemerkte ich in der Wirksamkeit keinen wesentlichen Unterschied zwischen dem Alkohol- und Wasserextrakt der Milz.

(2) Bei subkutaner Einspritzung von 0,5–2 ccm des Milzpräparats „Lienalin“ sinkt der O_2 -Verbrauch des gesunden Kaninchens auch nach 15–60 Minuten, erreicht nach $\frac{1}{2}$ –3 Stunden sein Minimum (durchschnittlich 24,2%) und kehrt nach 6–48 Stunden zur Norm zurück. Also stimmt die den O_2 -Verbrauch senkende Wirkung des „Lienalins“ im wesentlichen mit der meines Milzextrakts völlig überein, aber in der Stärke und der Dauer der Wirksamkeit übertrifft Lienalin meinen Milzextrakt.

(3) Bei intravenöser Einspritzung von Jodkali-Kochsalzlösung in kleiner Dosis (2,8–50 mg pro kg) sinkt der O_2 -Verbrauch, bei re-

lativ grosser Dosis (70–100 mg pro kg) dagegen steigt er leicht an, und bei Injektion einer noch grösseren Dose treten manchmal Intoxikationserscheinungen auf.

Literatur.

- (1) Richet; z. n. Danoff (3).
 - (2) Strenli; Biochem. Ztschr., 1918, 87, 359.
 - (3) Danoff; ebenda 1919, 93, 44.
 - (4) Hauri; ebenda 1919, 98, 1.
 - (5) Aszódi; ebenda 1925, 162, 128.
 - (6) Koda; ebenda 1921, 122, 154.
 - (7) Doubler; ebenda 1921, 122, 161.
 - (8) Peracchia; z. n. Schneider u. Nitschke (9).
 - (9) Schneider u. Nitschke; Klin. Wschr., 1930, 1489.
 - (10) Jenev; Journ. of exp. Med., 1927, 46, 689.
 - (11) Saito u. Katsura; Tohoku Journ. of Exp. Med., 1932, 18, 207.
 - (12) Löwy u. Zondek; Dtsch. med. Wschr., 1921, 1387.
 - (13) Magnus-Levy; Ztschr. f. klin. Med., 1897, 33, 269.
 - (14) Liebesny; Wien. klin. Wschr., 1924, 494 u. 521.
 - (15) Hildebrandt; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1923, 96, 292.
 - (16) Abderhalden u. Wertheimer; Ztschr. f. d. ges. exp. Med., 1930, 72, 472.
 - (17) Tsuji; Nihon Naibunpitsu Gakkai Zasshi, 1931, 7, 965.
-