Studien über Gasstoffwechsel und Minutenvolum.

I. Mitteilung.

Die Beziehung des Gasstoffwechsels und Minutenvolums zur inneren Sekretion.

Von

Tsutomu Odaira.

(大 平 勲)

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

Inhalt.

Einleitung und Versuchsmethodik.

1. Einfluss des Adrenalins auf Gasstoffwechsel und Minutenvolum.
2. Einfluss des Pituitrins auf Gasstoffwechsel und Minutenvolum.
3. Gasstoffwechsel und Minutenvolum bei den Veränderungen der Schilddrüsenfunktion.
 - (1) Hyperthyreoidismus.
 - (2) Athyreoidismus.
4. Beeinflussung des Gasstoffwechsels und Minutenvolums durch das Zusammenwirken der veränderten Schilddrüsentätigkeit und anderer Inkrete.
 - (i) Schilddrüse und Nebennierenmark.
 - (a) Einfluss des Adrenalins auf Gasstoffwechsel und Minutenvolum von mit Thyreoidin gefütterten Kaninchen.
 - (b) Einfluss des Adrenalins auf Gasstoffwechsel und Minutenvolum bei thyreodektomierten Kaninchen.
 - (ii) Schilddrüse und Hypophyse (Hinterlappen).
 - (a) Einfluss des Pituitrins auf Gasstoffwechsel und Minutenvolum bei mit Thyreoidin gefütterten Kaninchen.
 - (b) Einfluss der Pituitrins auf Gasstoffwechsel und Minutenvolum bei thyreodektomierten Kaninchen.
5. Einfluss des Insulins auf Gasstoffwechsel und Minutenvolum.

Einleitung und Versuchsmethodik.

Bei Veränderungen des Gasstoffwechsels des Organismus wird die Blutzirkulation, welche den Gewebszellen den von ihnen geförderten Sauerstoff zuführt und aus ihnen die Stoffwechselprodukte aufnimmt, dementsprechend verändert, wodurch der Gasaustausch des Gewebes und folglich wieder sekundär der Gasstoffwechsel des Organismus verändert wird. Deshalb ist es von hohem Interesse, zugleich mit der Untersuchung des Sauerstoffverbrauchs bzw. des Grundumsatzes das Minutenvolum, d.h. das in der Minute in den Kreislauf geschleuderte Blutvolum zu messen und die Beziehungen beider untereinander zu ermitteln. Das Minutenvolum wird durch verschiedene Vorgänge im Blut und Gewebe und durch deren Regulationsmechanismus beeinflusst, ferner ändert sich der Gasumsatz bzw. die Wärmeproduktion sowohl durch Variationen der Zellfunktion im Gewebe selbst als auch durch die der Blutzirkulation. Im ersteren Falle entspricht die Grösse des Blutstromes der des Sauerstoffverbrauchs, im letzteren aber nicht.

Ich liess verschiedene endogene und exogene Einflüsse auf den Organismus einwirken und habe, um zu untersuchen, welche von ihnen primär und welche sekundär den Gasumsatz beeinflussen, in den im Folgenden zu besprechenden Experimenten unter verschiedenen Bedingungen den Sauerstoffverbrauch und zugleich das Minutenvolum gemessen. Zuvor wurde aber Gasumsatz und auch letzteres in normalem Zustande beobachtet.

Bei allen Versuchen verwendete ich Kaninchen. Die Tiere wurden auf einem vorher passend erwärmten Halter in Rückenlage fixiert, eine Stunde lang liegen gelassen und dann untersucht.

Die Messung des Grundumsatzes bzw. Sauerstoffverbrauches erfolgte mittelst des Sanborn-Benedictischen Respirationsapparates. In jedem einzelnen Falle wurde die Sauerstoffaufnahme meistens fünf, selten zehn Minuten lang gemessen. Die Messung des Minutenvolums geschah nach dem Prinzip von Fick¹⁾: Das in einer Zeiteinheit aus dem Herzen ausfliessende Blutvolum kann aus der Grösse des Gasaustausches, d. h. der Sauerstoffaufnahme bzw. Kohlensäureabgabe in der Zeiteinheit und der Differenz des Sauerstoff-, bzw. Kohlensäuregehaltes des Blutes der beiden Ventrikel berechnet werden. Bezeichnet man mit O_A den Sauerstoffgehalt in 1 ccm arteriellen Blutes und mit O_v den in 1 ccm venösen Blutes und mit O_2 den Sauerstoffverbrauch in der Zeiteinheit, so ist das

$$\text{Minutenvolum} = \frac{O_2}{O_A - O_v}.$$

Venöses Blut wurde durch Punktion aus dem rechten Herzen gewonnen, zu welcher eine exakt graduierte, 2 ccm fassende, mit einer elastischen Kanüle von 5,5 cm Länge und

0,5 mm Durchmesser versehene Spritze, deren Hohlraum mit einer 3–4% igen Zitratlösung gefüllt ist, erforderlich ist. Das rechte Herz kann erreicht werden, wenn man im 4. od. 5. Interkostalraum ca. 1 cm rechts von der Medianlinie die Kanüle in die Brustwand sticht. Das arterielle Blut entnimmt man durch Punktion aus der A. femoralis. Das so gewonnene bringt man aus der Spritze direkt in den Barcroft schen Blutgasapparat²⁾, wo der Sauerstoffgehalt gemessen wird.

Alle Tiere müssen einige Stunden lang ruhig gehalten werden, denn die Unruhe könnte, wie bekannt, den Gasstoffwechsel und die Blutzirkulation verändern.

Es muss vorher festgestellt werden, ob die Kaninchen zu diesem Zwecke brauchbar sind oder nicht. Wilenko³⁾ betäubte, weil nach der Angabe Underhills⁴⁾ Urethan ein für den Kohlenhydratstoffwechsel ganz indifferentes Agens sein soll, bei der Gaswechseluntersuchung eines Hundes diesen zu seiner vollständigen Beruhigung mit Urethan; aber bei dieser Narkose ist die Betäubung nicht bei allen Individuen gleich, ferner ist der Zustand schon nicht mehr bloss physiologisch. In meinen zwei Versuchen (Nr. 1 und 2, Tab. 1) waren die Sauerstoffaufnahme und das Minutenvolum viel kleiner als in denen ohne Narkose. Aber auch im letzteren Falle wurden die Tiere sehr selten unruhig und während der 2–4 Stunden der Untersuchung hielten sich der Sauerstoffverbrauch und das Minutenvolum auf einer fast konstanten Höhe, wie Nr. 3, 4 und 5 der Tab. 1 zeigen. Die Ergebnisse, welche aus Versuchen an Tieren, die während der Experimente unruhig waren, gewonnen wurden, habe ich aus dem Protokolle gestrichen.

Dann muss man auf das Futter der Versuchstiere acht geben. Der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf den Gaswechsel von Kaninchen wurde schon von Kanazawa⁵⁾ untersucht; er fand, dass Futteraufnahme nach drei Stunden den Gasumsatz um 30–40% steigert, ihn in der achten bis neunten Stunde wieder auf die Norm bringt und dann bis zum vierten Tage fast auf derselben Höhe hält. Deshalb habe ich das Tier vom Abend vor dem Versuche an hungern lassen, d. h. ich habe zwölf bis zwanzig Stunden nach der letzten Fütterung den Versuch angestellt.

Ferner muss die Temperatur berücksichtigt werden. Versuche über den Einfluss niedriger Umgebungstemperatur auf den Gaswechsel am Menschen und bei Tieren liegen in grosser Anzahl vor, aber ihre Ergebnisse weichen ausserordentlich stark voneinander ab, d. h. der Gaswechsel wird als garnicht beeinflusst oder als in geringem oder erheblichem Grade gesteigert (Liebermeister⁶⁾, Speck⁷⁾, Loewy⁸⁾, Johansson⁹⁾) bezeichnet. Diese nicht übereinstimmenden Resultate sind davon abhängig, ob die Tiere infolge der Abkühlung unwillkürliche Bewegungen ausführten oder nicht; ferner wird angenommen, dass erhöhte Aussentemperatur den

Tabelle 1.

Sauerstoffverbrauch und Minutenvolum der Kaninchen mit und ohne Narkose.

Nr.	Gewicht (kg) u. Geschlecht	Zeit	Sauer- stoffver- brauch pro Min. ccm	O ₂ - O ₂ ccm	Minuten- volum ccm	Puls pro Min.	Respir. pro Min.	Körper- temp. °C	Bemerkungen
1	2,1 ♂	3 ^h 11' p.m.	18,0	0,1059	175	272	112	36,0	Urethan- narkose
		" 40' "	19,8	0,1042	194	264	132	36,5	
		5 ^h 13' "	19,0	0,1015	189	260	140	36,5	
2	2,2 ♀	" 55' "	19,0	0,1095	174	260	130	36,4	Urethan- narkose
		2 ^h 24' p.m.	16,5	0,0877	187	260	80	37,0	
		" 38' "	16,8	0,0861	195	260	100	37,2	
3	2,3 ♀	3 ^h 13' "	16,4	0,0867	189	260	100	37,2	Ohne Narkose
		" 30' "	16,9	0,0867	195	260	100	37,2	
		4 ^h 5' "	16,9	0,0827	202	260	82	37,5	
4	2,4 ♀	4 ^h 5' p.m.	27,1	0,0801	338	220	72	38,8	Ohne Narkose
		" 30' "	25,7	0,1001	256	220	108	38,0	
		" 46' "	25,1	0,0973	258	220	100	38,0	
5	2,3 ♂	5 ^h 13' "	25,1	0,1014	247	224	100	38,1	Ohne Narkose
		4 ^h 3' p.m.	24,7	0,0705	350	304	88	38,2	
		" 34' "	25,4	0,0705	361	296	80	38,3	
6	2,3 ♂	" 58' "	25,9	0,0705	367	296	80	38,2	Ohne Narkose
		5 ^h 26' "	25,4	0,0668	370	284	92	38,7	
		" 54' "	25,9	0,0712	364	288	86	38,6	
7	2,3 ♂	6 ^h 34' "	24,3	0,0691	352	276	84	38,0	Ohne Narkose
		6 ^h 33' p.m.	23,5	0,0839	278	280	72	38,7	
		" 57' "	23,0	0,0802	286	248	76	38,7	
8	2,3 ♂	7 ^h 17' "	23,0	0,0803	286	260	76	38,6	Ohne Narkose
		" 41' "	24,0	0,0857	280	260	76	38,4	
		8 ^h 5' "	20,5	0,0782	262	268	72	38,7	
9	2,3 ♂	" 28' "	22,0	0,0782	282	260	72	38,7	Ohne Narkose

Gasumsatz steigert (Voit¹⁰, Rubner¹¹, Falloise¹², Velten¹³, Quinquard¹⁴, Winternitz¹⁵, Winternitz und Pospischil¹⁶, Salomon¹⁷, Linser und Schmidt¹⁸). Die Ergebnisse meiner Untersuchungen über den Einfluss der Umgebungstemperatur auf Grundumsatz und Minutenvolum, wobei ich den Kaninchenhalter einmal überhitzte, ein andermal ohne Erwärmung stehen liess, will ich im Folgenden schildern (Tab. 2).

Kaninchen Nr. 1 ist ein normales, aber Nr. 2 ein solches, bei welchem die Körpertemperatursteigerung durch Wärmestich bewirkt wurde.

Tabelle 2.
Einfluss der Aussentemperatur auf Sauerstoffverbrauch und Minutenvolum.

	Sauerstoffver- brauch pro Min. ccm		O _A - O _v ccm		Minutenvolum ccm		Körpertem- peratur °C		Puls pro Min.			Respir.		
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 1	Nr. 2
Erwärmung (35°C)	18,5	28,9	0,0869	0,0672	213	430	38,5	40,8	218	360	68	112		
Überhitzung (68°C)	20,6	30,5	0,0690	0,0931	299	328	39,9	42,0	260	380	120	140		
Abkühlung (16°C)	16,8	24,3	0,0935	0,0673	180	361	37,0	39,5	220	360	48	110		

Körpertemperatur und Gasumsatz nehmen beim überhitzten Kaninchen zu (die Temperaturmessung zwischen dem Tiere und Halter ergab 68°C), aber beim abgekühlten ab (die Temperaturmessung zwischen dem Tiere und Halter ergab 16°C). Das Minutenvolum zeigt ein etwas anderes Verhalten; es geht beim normalen Kaninchen mit dem Gasumsatz Hand in Hand, wird aber beim fiebernden durch Überhitzung vielmehr vermindert. Da die Aussentemperatur den Gasstoffwechsel und Blutkreislauf auf diese Weise wesentlich beeinflusst, habe ich nicht nur sie beachtet, sondern auch immer den Halter mittelst einer elektrischen Lampe lange Zeit auf einer bestimmten Temperatur erhalten oder das Tier mit Flanell bedeckt, um einen Temperaturabfall zu verhüten. Ich mass die Körpertemperatur der Tiere öfters und sorgte dafür, sie auf einer konstanten Höhe zu halten.

Angaben über die Messung des Gasstoffwechsels bei Kaninchen liegen zwar vor, aber wenig genauen über das Minutenvolum mittelst Blutgasmethode. Bei der Zusammenfassung der Werte des Gasumsatzes und Minutenvolums bei 107 Kaninchen im Normalzustand unter Berücksichtigung der oben geschilderten Einflüsse ergibt sich, dass der Sauerstoffverbrauch

resp. das Minutenvolum in minimo 6,9 ccm resp. 58 ccm, in maximo 20,3 ccm resp. 354 ccm und im Durchschnitt 11,3 ccm resp. 144 ccm beträgt.

In vorliegender Arbeit habe ich zuerst die Beziehungen des Gasstoffwechsels und Minutenvolums zur inneren Sekretion untersucht. Bekanntlich beeinflussen die innersekretorischen Drüsen den Grundumsatz erheblich, so dass die Bestimmung des letzteren für die Diagnose der veränderten Funktion der ersteren von grosser Bedeutung ist und als Massstab für therapeutische Kontrolle angesehen wird. Endokrine Organe funktionieren nicht nur jedes für sich, sondern sie stehen auch funktionell miteinander in engem Zusammenhang, und eines reguliert das andere. In meinem Versuchsplan wurde besondere Rücksicht auf dieses korrelative Verhältnis genommen.

1. Einfluss des Adrenalins auf Gasstoffwechsel und Minutenvolum.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über den Gaswechsel an Tieren nach Verabreichung von Adrenalin oder Nebennierenextrakt oder nach Nebennierenexstirpation stehen nicht miteinander im Einklang. Hari¹⁹⁾ stellte an kurarisierten Hunden bei intravenöser oder intraperitonealer Injektion von Adrenalin Abnahme des Sauerstoffkonsums und Zunahme des RQ fest. Während Wilenko³⁾ sagt, dass der Gaswechsel bei urethanisierten Tieren durch intravenöse Adrenalininjektion garnicht beeinflusst wird, fanden viele Autoren (Franka²⁰⁾, Bernstein²¹⁾, Luske und Riche²²⁾, Bru²³⁾, Marine und Lenhart²⁴⁾, Fuck und Roth²⁵⁾, Bernstein und Falta²⁶⁾, Sandiford²⁷⁾, Tompkins, Sturgis, Wearn und Sandiford²⁸⁾, Arnoldi und Leschke²⁹⁾) bei subkutaner oder intramuskulärer Einspritzung des Adrenalins Steigerung des RQ und des Sauerstoffverbrauchs bzw. des Grundumsatzes. Andererseits kennen wir nicht wenige Versuche über Gaswechsel an adrenalektomierten Tieren. Gradinescu³⁰⁾ sah nach Nebennierenexstirpation in allen Fällen erhebliche Herabsetzung des Gaswechsels; Aub, Foreman und Bright³¹⁾ teilen ebenfalls Grundumsatzverminderung mit. Marine und Baumann³²⁾ fanden bei Katzen nach Adrenalektomie den Gaswechsel anfangs zu-, dann langsam bis unter die Norm abnehmen. Golyakowski³³⁾ zeigte, dass bei Hunden nach Unterbindung der Nebennierengefässe die Sauerstoffaufnahme keine Veränderung erfuhr und Scott³⁴⁾ kalorimetrisch, dass sich bei Katzen nur dann Abnahme der Wärmeproduktion einstellt, wenn die Nebennieren letal verletzt werden.

Was die Veränderung des Minutenschlagvolumens infolge Adrenalineinspritzung betrifft, so haben Elving und v. Wendt³⁵⁾, Tigerstedt und Airila³⁶⁾ bei Kaninchen das Minutenvolum mittelst einer in die Aorta gesteckten Stromuhr beobachtet und fanden, dass es nach intravenöser Adrenalineinspritzung bis unter die Hälfte des Normalwertes heruntergeht. Zu ähnlichem Befunde kam auch Trendelenburg³⁷⁾ bei einer Dauerinfusion von Adrenalin.

In den folgenden elf Versuchen habe ich Kaninchen verschiedene Dosen Adrenalin in eine Ohrvene eingespritzt und die dadurch bedingten Veränderungen des Gasumsatzes und Minutenvolums gemessen, und zwar mehrmals so lange, bis die Grösse auf die vor der Injektion zurückging, also kurz vor der Injektion, unmittelbar, fünf Minuten und noch später post iniektionem bestimmt. Die Ergebnisse der Versuche sind, zusammengefasst, folgende (Tab. 3).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Veränderungen des Sauerstoffverbrauchs und Minutenvolums nach der Einspritzung des Adrenalins je nach der Dose des letzteren verschieden sind, d.h. dass der Gasumsatz bei einer geringen Adrenalindose (0,015–0,03 mg pro kg) zu-, aber bei einer grösseren (über 0,05 mg pro kg) abnimmt, aber das Minutenvolum sich im ganzen proportional der Adrenalindose verändert. Diese Veränderungen sind bei der Messung innerhalb fünf Minuten nach der Injektion am deutlichsten, bei einer relativ kleinen Dose temporär, aber bei einer relativ grossen langdauernd, und zwar dies um so mehr, je grösser die Dose ist, d.h. manchmal geht der Wert auch nach einer Stunde noch nicht auf den vor der Injektion zurück.

Bei der Untersuchung der gegenseitigen Beziehungen des Sauerstoffkonsums nach Adrenalininjektion einerseits und der Zu- und Abnahme des Minutenvolums anderseits sieht man, dass ihre Veränderungen bei einer gewissen Dosis in gleichem, bei einer anderen in entgegengesetztem Sinne erfolgen, d.h. bei 0,04–0,1 mg Adrenalin pro kg wird der Sauerstoffverbrauch vermindert, aber das Minutenvolum deutlich vermehrt (Nr. 5) oder nicht verändert (Nr. 6 u. 7); bei einer Dosis von unter 0,04 mg oder über 0,1 mg erfahren ersterer und letzteres gleiche Veränderungen.

In allen Fällen ist die Respiration mehr oder minder beschleunigt, nur wird sie unmittelbar nach einer sehr grossen Dose vorübergehend apnoisch, welcher Zustand bald in Polypnoe übergeht. Die Pulszahl wird in den Fällen, wo die Adrenalindose kleiner ist als 0,03 mg pro kg, also in denen, wo Sauerstoffverbrauch und Minutenvolum gesteigert sind,

Tabelle 3.
Veränderungen des Sauerstoffverbrauches und Minutenvolums durch Adrenalin.

Nr.	Gewicht (kg) u. Geschlecht	Dose d. Adrena- lins pro kg (mg)	Zeit	Sauer- stoffver- brauch pro Min. ccm	Verän- derung in %	O _A —O _V (ccm)	Minu- ten- volum (ccm)	Verän- derung in %	Puls pro Min.	Resp. Min.	Körper- temp. °C
1	2,8 ♀	0,015	Vor d. Injektion	23,9	+ 9%	0,0609	393	+ 8%	204	44	38,9
			Sofort nach der Injektion	26,0		0,0609	427		296	68	39,0
			Nach 30'	24,7		0,0699	355		200	76	39,0
2	1,9 ♀	0,025	" 1 St. 10'	23,0	+ 20%	0,0609	378	+ 23%	200	50	38,7
			Vor d. Injektion	14,0		0,0915	153		280	68	37,8
			" " "	14,4		0,0932	155		274	64	37,8
3	2,2 ♀	0,025	Sofort nach der Injektion	17,3	+ 10%	0,0907	191	+ 17%	340	160	37,6
			Nach 30'	15,0		0,0932	161		258	88	37,6
			Vor d. Injektion	26,0		0,0660	394		260	44	39,0
4	2,7 ♀	0,03	Sofort nach der Injektion	28,7	+ 9%	0,0623	461	+ 14%	300	80	39,0
			Nach 37'	27,0		0,0706	382		260	60	38,8
			" 1 St. 10'	26,3		0,0904	291		260	52	38,8
5	2,4 ♀	0,04	Vor d. Injektion	22,1	— 2%	0,0963	230	+ 16%	300	52	38,7
			" " "	22,1		0,0963	230		300	52	38,7
			Sofort nach der Injektion	24,0		0,0819	293		280	68	38,8
5	2,4 ♀	0,04	Nach 38'	21,9	— 2%	0,1158	190		280	52	38,8
			Vor d. Injektion	23,5		0,0922	253		216	62	38,9
			" " "	22,4		0,0869	257		216	56	38,8
5	2,4 ♀	0,04	Sofort nach der Injektion	21,9		0,0734	298		160	76	38,8
			Nach 58'	22,2		0,1166	190		204	72	38,7
			" 1 St. 28'	22,0		0,1050	220		200	72	38,7

6	2,0 ♀	0,05	Vor d. Injektion Sofort nach der Injektion Nach 56' " 1 St. 15'	14,6 10,0 13,8 15,7	-30%	0,0718 0,0432 0,0716 0,0839	233 232 193 187	±0	264 200 210 210	52 50 60 60	37,8 37,5 37,5 37,5
7	2,6 ♀	0,1	Vor d. Injektion " " " Sofort nach der Injektion Nach 50' " 1 St. 30'	18,0 18,6 16,8 17,3 18,3	- 9%	0,0658 0,0658 0,0585 0,0968 0,1006	274 283 286 178 182	±0	176 176 172 200 176	180 138 145 100 126	39,0 39,0 39,0 38,9 39,0
8	2,0 ♀	0,15	Vor d. Injektion Sofort nach der Injektion Nach 30' " 1 St.	22,1 16,9 17,4 21,4	-23%	0,0584 0,0533 0,0603 0,0603	378 317 289 355	-16%	264 160 240 260	68 60 64 72	37,2 37,3 37,3 38,0
9	2,0 ♀	0,2	Vor d. Injektion " " " Sofort nach der Injektion Nach 30' " 1 St. 10'	17,7 17,3 13,2 16,9 18,1	-24%	0,0735 0,0735 0,0860 0,0918 0,0861	240 234 153 184 210	-34%	248 240 108 230 240	56 48 100 88 80	36,7 36,5 36,2 36,8 35,0
10	2,1 ♀	0,25	Vor d. Injektion " " " Sofort nach der Injektion Nach 38'	29,3 26,5 20,0 21,9	-25%	0,0908 0,0834 0,0999 0,0892	323 318 201 245	-36%	240 248 160 260	68 68 72 60	37,9 37,8 37,8 37,5
11	2,2 ♀	0,5	Vor d. Injektion " " " Sofort nach der Injektion Nach 40' " 1 St. 15'	16,0 16,0 10,3 12,7 13,3	-36%	0,0828 0,0809 0,0987 0,0912 0,0912	193 197 105 132 146	-47%	160 170 78 148 170	52 40 140 78 54	37,3 37,3 37,4 37,4 37,4

immer vermehrt, aber in den anderen vermindert. Diese Veränderungen sind individuell graduell verschieden, aber im grossen und ganzen umso stärker und länger dauernd, je grösser die Adrenalingabe. In meinen Versuchen zeigte sich nach Adrenalininjektion keine Temperatursteigerung.

Dass bei direkter Anwendung des Adrenalins oder Nebennierenextraktes auf das Gewebe oder das isolierte Organ der Gasumsatz der beiden letzteren gesteigert wird, darüber haben zwar Ahlgren³⁸⁾, Adler und Lipschitz³⁹⁾, Hill⁴⁰⁾, Fletcher⁴¹⁾, Eddy und Downs⁴²⁾, Barcroft und Dixon⁴³⁾, Rohde und Ogawa⁴⁴⁾, Evans und Ogawa⁴⁵⁾, Barcroft und Piper⁴⁶⁾ und Martin und Armitstead⁴⁷⁾ berichtet. Yamakita⁴⁸⁾ hat aber in unserem Laboratorium bei Kaninchen experimentell festgestellt, dass gleich nach Adrenalininjektion das Blutumlaufvolum zu-, aber der Sauerstoffkonsum im Gegenteil abnimmt.

Von Freund und Marchand⁴⁹⁾ und Döblin und Fleischmann⁵⁰⁾ ist schon nachgewiesen worden, dass der Wärmeausgleich und die Fieberfähigkeit erhalten bleiben, so lange die Nebennierenrinde intakt ist, so dass das Nebennierenmark kein für den Wärmehaushalt unentbehrliches Gebilde ist. Wahrscheinlich wirkt Adrenalin nicht direkt auf die Stoffwechselorgane ein, sondern zuerst auf andere Organe, dann beeinflusst es wohl sekundär oder durch Korrelation mit anderen endokrinen Organen auch den Gasumsatz.

Zieht man die Experimente von Bernstein und Falta²⁶⁾, Boothby und Sandiford⁵¹⁾ u.a. in Erwägung, so dürfte der durch Adrenalin bewirkte Vorgang der Grundumsatzänderung nicht auf verändertem Kohlenhydratstoffwechsel, mindestens nicht auf diesem allein beruhen, sondern dafür müssen noch andere wichtige Faktoren in Betracht kommen. Die Zunahme der Wärmeproduktion durch eine geringe Dose Adrenalin wäre zum Teil der Kohlenhydratmobilisierung zuzuschreiben, aber die Abnahme des Umsatzes durch eine grosse Dose muss in anderen Vorgängen begründet sein. Lusk und Riche²²⁾ sind der Ansicht, dass die Veränderung der Sauerstoffaufnahme des Organismus durch Adrenalin mit den Störungen der Blutversorgung der Gewebe in Beziehung steht, ferner Heidenhain⁵²⁾, dass sich die Vasomotoren am Körpertemperaturhaushalt wesentlich beteiligen; Tangl⁵³⁾ hat ebenfalls experimentell festgestellt, dass der Gaswechsel der Organismen durch Vasomotoren erfolgreich beeinflusst wird. Unter Berücksichtigung dieser und anderer Beweise halte ich es für nicht unbegründet, den Vorgang der Veränderung der Wärmeproduktion bzw. des Grundumsatzes als wesentlich durch das Zirkulationssystem

bedingt zu betrachten. Bekanntlich beeinflusst Adrenalin die Zirkulation erheblich durch seine Wirkung sowohl auf das Herz als auf die Gefässe des grossen und kleinen Kreislaufes. Seine Gefässwirkung ist bei gewöhnlicher Dose eine vasokonstriktive, manchmal aber wird nach minimaler Adrenalingabe Vasodilatation und derzufolge Blutdrucksenkung beobachtet (Elliott⁵⁴⁾, Hartman⁵⁵⁾, Cannon und Lyman⁵⁶⁾, Ogawa⁵⁷⁾ usw.). Bezüglich der Herzaktion greift Adrenalin direkt die Endigungen der Herzkazeleratoren an und bringt die Herzschläge zur Beschleunigung, während nach Biedl und Reiner⁵⁸⁾ u. a. das Zentrum der Herzhemmungsnerven auch durch Nebennierenextrakt resp. eine grössere Dose von Adrenalin erregt werden kann.

Ferner wirkt Adrenalin auf die Atmung; Oliver und Schäfer⁵⁹⁾ haben Abnahme der Atemzahl gleich nach dessen intravenöser Injektion nachgewiesen. Langley⁶⁰⁾, Salvioli und Pezzolini⁶¹⁾, Boruttau⁶²⁾ haben diesem Ergebnis beigestimmt und Kahn⁶³⁾ Verkürzung der Inspiration und Verlängerung der Expiration berichtet, während Möller⁶⁴⁾ durch eine grosse Dose Adrenalin vorübergehend oder dauernd Apnoe auftreten sah. Ferner hat Romm⁶⁵⁾ bei Hunden durch intravenöse Applikation Polypnoe beobachtet. Da in meinen Versuchen die Respiration ausnahmslos unabhängig von der Veränderung des Sauerstoffkonsums und Minutenvolums beschleunigt wurde, so ist meines Erachtens daraus zu schliessen, dass diese Veränderungen von keiner grossen Bedeutung sind.

In Vorstehendem habe ich einen Überblick über die Wirkung des Adrenalins auf das Zirkulations- und Respirationsystem gegeben, aber betr. des Gaswechsels des Organismus muss noch der Gasaustausch zwischen den Gewebszellen und dem Blut berücksichtigt werden. Yamakita⁶⁶⁾ hat die hemmende Wirkung des Adrenalins auf die Sauerstoffabgabe des Oxyhämoglobins festgestellt sowohl in vitro als auch in vivo, so dass auch im lebenden Organismus der Gasaustausch zwischen den Geweben und dem Blut durch das Mittel gestört werden muss. Betrachtet man auf Grund der erwähnten verschiedenartigen experimentellen Tatsachen den Mechanismus zur Erzeugung des Gasstoffwechsels und Minutenvolums bei Kaninchen durch Adrenalin, so könnte man sich Folgendes vorstellen:

Wahrscheinlich bringen geringe Dosen Adrenalin die Herzkazeleratoren zur Reizung, ferner rufen sie oft Gefässerweiterung hervor, wodurch das Minutenvolum vermehrt wird. Dies zusammen mit allgemeiner sympathischer Irritation wirkt auf den Gasstoffwechsel fördernd ein.

In relativ grossen Dosen wirkt aber Adrenalin auf den zentralen

Herzdepressorapparat reizend, wodurch die Herzschlagfrequenz sinkt, ferner auf das Gefässsystem kontrahierend, was der Herzleistung einen beträchtlichen Widerstand bietet. Die Folge davon ist Verminderung des Minutenvolums. Ausser dieser Veränderung des Kreislaufes wirken auch die von Vasokonstriktion herrührende Ischämie sowie die Störung der Reduktion des Oxyhämoglobins, d. h. der Sauerstoffabgabe des Blutes, wodurch der Gasstoffwechsel in den Geweben gehemmt wird, auf den Sauerstoffkonsum bzw. den Gasstoffwechsel des Organismus herabsetzend. Da die Reaktion der Faktoren des komplizierten Mechanismus auf Adrenalin hin ungleichmässig wird, so ändern sich die Beziehungen zwischen dem Gaswechsel und dem Minutenvolum.

Zusammenfassung: Adrenalin hat in verschiedener Dosierung bei intravenöser Injektion verschiedene Wirkung auf den Gasumsatz und das Minutenvolum bei Kaninchen. Ersterer nimmt bei einer geringen Dose (0,015–0,03 mg pro kg) zu, aber bei einer grossen (über 0,05 mg) ab. Letzteres wird ebenfalls bei einer geringen Dose (0,015–0,04 mg pro kg) gesteigert, aber bei einer grossen (über 0,15 mg) herabgesetzt. Bei mittlerer Dose wird keine Wirkung entfaltet. Diese Veränderungen treten am deutlichsten auf, wenn sie gleich nach der Injektion bis 5 Minuten darnach gemessen werden, und sind bei einer kleinen Dose vorübergehend, aber bei einer grossen langdauernd. Im grossen und ganzen wird die Restitution desto mehr verzögert, je grösser die Dose ist.

2. Einfluss des Pituitrins auf Gasstoffwechsel und Minutenvolum.

Es ist vielfach schon gesagt worden, dass Hypophyse zum Stoffwechsel in enger Beziehung steht. Bezüglich des Gasstoffwechsels ist zunächst die klinische Beobachtung von Grafe⁶⁷⁾ und Falta⁶⁸⁾ zu nennen, welche bei Dystrophia adiposogenitalis, die als durch Hypofunktion der Hypophyse verursacht betrachtet werden kann, den Grundumsatz sinken sahen. Salomon⁶⁹⁾ und Magnus-Levy⁷⁰⁾ konnten bei Gesunden und Acromegalikern durch Verabreichen von Drüsensubstanz gesteigerten Gasaustausch erzielen, welcher aber bei Kranken nicht so erheblich war wie bei Gesunden. Bernstein und Falta²⁶⁾ nehmen an, dass beim Menschen der Sauerstoffkonsum und die Kohlensäureabgabe durch Pituitrinum infundibulare schnell gesteigert, dagegen durch Pituitrinum glandulare rapid und langdauernd herabgesetzt werden, während Zloczower⁷¹⁾ im

Gegenteil konstatierte, dass das Vorderlappenpräparat den Grundumsatz etwas vermindert und den Blutzucker intakt lässt, aber der Hinterlappenextrakt den Sauerstoffverbrauch und die Blutzuckerkonzentration vermehrt und den RQ vermindert. McKinlay⁷²⁾ aber behauptete auf Grund seiner experimentellen Befunde, dass der Hinterlappenextrakt, subkutan injiziert, den Grundumsatz bei Gesunden und Hypophysenkranken konstant erhöht, aber beim Hypothyreoidismus im Gegenteil verringert; er nimmt also an, dass die Umsatzsteigerung durch Drüsensubstanz nur beim Vorhandensein einer normal fungierenden Schilddrüse zustande kommt. Ferner wiesen Snell, Ford und Rowntree⁷³⁾ experimentell nach, dass Zufuhr von Hinterlappensubstanz den Grundumsatz weder bedeutend noch dauernd beeinflusst. Plaut⁷⁴⁾ und Knipping⁷⁵⁾ sahen, dass alle Hypophysenerkrankungen einen fast normalen Grundumsatz aufweisen, während die spezifisch-dynamische Wirkung, d. h. die Steigerung des Gaswechsels nach Nahrungsaufnahme, deutliche Abweichung zeigt. Kestner⁷⁶⁾ bestätigte diese Ergebnisse und behauptete zugleich noch, dass Hypophysenpräparat, per os oder subkutan gegeben, den Grundumsatz unverändert lässt, aber die spezifisch-dynamische Wirkung hochgradig steigert.

Bei Tieren, bei denen experimentell Hypophysenausfall erzeugt wurde, fanden Asher und Porges⁷⁷⁾ und Cushing⁷⁸⁾ Abnahme des Grundumsatzes, Norboute⁷⁹⁾ erhebliche Erniedrigung der Kohlensäureabgabe und Sauerstoffaufnahme und Benedict und Homans⁸⁰⁾ Verminderung der Kohlensäureproduktion. Ferner konnten Wolf und Sachs⁸¹⁾ bei Hunden durch partielle oder totale Hypophysektomie Verminderung der Kohlensäureabgabe beobachten. Jedenfalls sind die Wirkungen der Hypophyse auf den Gaswechsel noch nicht in übereinstimmendem Sinne bestätigt.

In meiner zweiten Versuchsreihe habe ich Hinterlappenhormon, d. h. Pituitrin (Parke-Davis) in verschiedenen Dosen Kaninchen intravenös injiziert und dessen Einfluss auf Gasumsatz und Minutenvolum und die Beziehung beider zueinander untersucht. Der Sauerstoffkonsum wurde post injektionem 8–10 Minuten lang beobachtet und während dieser Zeit, meistens 4–6 Minuten nach der Injektion, das zur Minutenvolummessung erforderliche Blut entnommen, weil die auf Pituitrininjektion erfolgenden Erscheinungen, wie Blutdruckerhöhung, Diurese, von Nervenversorgung unabhängige Kontraktionen der glatten Muskeln u. a., als relativ langdauernd angesehen werden. Die Ergebnisse sind, zusammengefasst, folgende (Tab. 4):

Tabelle 4.
Veränderungen des Sauerstoffverbrauches und Minutenvolums durch Pituitrin.

Nr.	Gewicht (kg) u. Geschlecht	Dose d. Pitui- trins pro kg (ccm)	Zeit	Sauer- stoffver- brauch pro Min. ccm	Do ₂ Verän- derung in %	O _A - O _V ccm	Minu- ten- volum ccm	Do ₂ Verän- derung in %	Puls pro Min.	Respir. Min.	Körper- temp. °C
12	2,0 ♂	0,03	Vor der Injektion	17,7		0,0796	223		254	56	38,5
			" " "	17,4		0,0796	229		240	56	38,5
			Sofort nach der Injektion	17,4	± 0	0,0984	177	-20%	204	160	38,5
13	1,7 ♂	0,04	Nach 50'	17,4		0,0817	212		220	64	38,4
			" " 1 St. 18'	17,3		0,0923	190		228	62	38,3
			Vor der Injektion	16,9		0,0661	256		248	92	37,4
14	2,1 ♂	0,05	" " "	16,5		0,0661	247		232	92	37,4
			Sofort nach der Injektion	16,2	-2%	0,0806	200	-19%	200	110	37,3
			Nach 40'	16,5		0,0810	204		240	72	37,3
15	1,9 ♂	0,05	" " 1 St. 5'	14,3		0,0986	143		240	64	37,4
			Vor der Injektion	16,4		0,0905	181		240	60	37,5
			Sofort nach der Injektion	16,0	-2%	0,1033	145	-20%	220	76	37,1
15	1,9 ♂	0,05	Nach 31'	16,4		0,0905	181		232	68	37,1
			" " 1 St. 2'	16,4		0,0924	179		220	72	37,2
			Vor der Injektion	18,6		0,0822	226		284	64	37,5
15	1,9 ♂	0,05	" " "	18,6		0,0822	226		280	64	37,5
			Sofort nach der Injektion	18,3	± 0	0,1149	160	-29%	206	150	37,5
			Nach 28'	18,6		0,0985	189		260	76	37,1
15	1,9 ♂	0,05	" " 55'	18,0		0,0899	200		240	68	37,2
			Vor der Injektion	18,6		0,0822	226		284	64	37,5
			" " "	18,6		0,0822	226		280	64	37,5

16	2,2 ♂	0,09	Vor der Injektion Sofort nach der Injektion Nach 23' " 53'	22,5 21,6 21,6 22,6	— 4%	0,0844 0,1144 0,0911 0,0834	267 190 237 271	— 29%	244 220 240 240	56 64 64 56	38,8 38,6 38,3 38,3
17	2,0 ♂	0,1	Vor der Injektion Sofort nach der Injektion Nach 24' " 59' " 1 St. 32'	21,6 21,6 21,6 21,2 21,5	± 0	0,0616 0,0831 0,0667 0,0632 0,0632	352 260 324 336 342	— 26%	240 140 212 230 238	76 80 80 80 76	38,6 38,6 38,5 38,2 38,3
18	2,3 ♀	0,17	Vor der Injektion " " Sofort nach der Injektion Nach 24' " 51'	21,7 21,8 19,1 21,8 20,6	— 12%	0,0579 0,0579 0,0805 0,0905 0,0611	374 376 235 240 337	— 38%	258 230 180 240 230	64 94 72 68 68	37,0 37,0 37,0 36,7 36,6
19	2,5 ♀	0,25	Vor der Injektion " " Sofort nach der Injektion Nach 20' " 1 St. 7'	21,7 22,3 19,0 21,4 21,2	— 15%	0,0543 0,0542 0,0889 0,0733 0,0654	399 409 215 292 326	— 48%	260 260 180 254 252	52 48 160 68 68	38,4 38,4 38,0 37,5 37,3
20	2,9 ♂	0,28	Vor der Injektion " " Sofort nach der Injektion Nach 28' " 55'	25,7 25,1 17,7 20,2 23,0	— 30%	0,0644 0,0615 0,0824 0,0734 0,0658	399 407 215 275 350	— 47%	256 244 188 224 236	120 100 180 120 112	38,3 38,3 37,9 37,8 37,6

Wie die Tabelle zeigt, wird der Gasumsatz des Kaninchens durch intravenöse Injektion von mehr als einer bestimmten Dose Pituitrin vermindert. Eine Dose von 0,1 ccm pro kg bringt fast gar keine, aber eine solche von über 0,1–0,17 ccm eine herabsetzende Wirkung hervor. Zur Restitution der Veränderungen wird $\frac{1}{2}$ –1 Stunde in Anspruch genommen. Das Minutenvolum nimmt auch bei einer geringen Dosis, welche den Umsatz nicht verändert (0,03 ccm), ausnahmslos ab, und die Restitution dauert länger als die des Gasumsatzes. Die Veränderungen des Gasumsatzes und des Minutenvolums sind im grossen und ganzen um so stärker, je grösser die Dose ist. Wenn man die Grösse beider Veränderungen vergleicht, um ihre Beziehungen zueinander zu untersuchen, so zeigt sich eine grosse Differenz, d. h. das Minutenvolum ändert sich, auch wenn der Gasstoffwechsel unverändert bleibt; ändert sich dieser, so wird jenes in verhältnismässig grossem Umfang verändert.

Der Puls war mehr oder minder verlangsamt, die Respiration aber beschleunigt; diese Veränderungen waren in einem Zeitraum von unmittelbar nach der Einspritzung bis 5 Minuten darnach am deutlichsten. Die Körpertemperatur war in allen Fällen um 0,1–0,9°C gesunken. Kurz, Pituitrin setzte, intravenös injiziert, die Wärmeproduktion herab.

Nach den Experimenten von Adler und Lipschitz⁸²⁾ und Ahlgren⁸³⁾ wirkt Pituitrin in vitro auf die Zelloxydation fördernd, aber im lebenden Organismus beeinflusst es den Gesamtstoffwechsel in ganz umgekehrtem Sinne, woraus hervorgeht, dass die Gasumsatzänderung durch Pituitrin nicht die Folge seiner direkten Wirkung auf den Zellumsatz ist. Es zeigt sich, dass Pituitrin zuerst auf einen gewissen Teil des Organismus, dann sekundär auf den Gasumsatz Einfluss ausübt. Wo ist nun der primäre Angriffspunkt? Halte ich die Veränderungen des Sauerstoffverbrauches und Minutenvolums durch Pituitrin in meinen Ergebnissen gegeneinander, so verhält sich erstere zu letzterer durchschnittlich wie 7:31, welcher Befund darauf hindeutet, dass das Minutenvolum im Vergleich zum Gasstoffwechsel in beträchtlich grösserem Masse vermindert ist. Diese Tatsache und die, dass nur durch eine relativ grosse Dose Pituitrin der Sauerstoffverbrauch herabgesetzt wird, weisen darauf hin, dass sich zuerst die Blutzirkulation ändert, dann sekundär die Wärmeproduktion abnimmt. Also wird durch eine geringe Dose Pituitrin zwar der Kreislauf gestört, aber noch nicht der Gasaustausch. Erst wenn ersterer durch eine grosse Dose eine hochgradige Störung erfährt, wird schliesslich dadurch auch der Gasumsatz vermindert.

Die Wirkung des Hinterlappenextraktes bzw. Pituitrins auf das

kardiovaskuläre System ist eine unmittelbar nach der Injektion auftretende Blutdruckerhöhung, welche von der durch direkte Gefäßmuskelwirkung des Pituitrins bedingten Vasokonstriktion herrührt, ferner Abnahme der Herzschläge durch reflektorische Vagusreizung und direkte Herzdepression (Oliver und Schäfer⁸⁴), Kepinow⁸⁵), Einis⁸⁶). Diese beiden Folgeerscheinungen rufen offenbar Verminderung des Minutenvolums hervor, und erst wenn diese letztere eine gewisse Grenze überschreitet, wird der Gasaustausch in den allgemeinen Gewebszellen daraufhin beeinträchtigt und führt zur Hemmung des Sauerstoffverbrauches. Aber die oben geschilderte Wirkung des Pituitrins könnte sich auch durch Mitwirkung anderer endokriner Drüsen indirekt geltend machen.

Zusammenfassung: Pituitrin setzt, intravenös injiziert, bei Kaninchen den Gasstoffwechsel, ganz besonders aber das Minutenvolum herab. Die Veränderung des letzteren ist eine viel grössere als die des ersteren, und bei einer relativ geringen Dosierung wirkt es nur auf letzteres.

3. Gasstoffwechsel und Minutenvolum bei Veränderungen der Schilddrüsenfunktion.

Seit langem ist es bekannt, dass von den endokrinen Organen, die den Grundumsatz beeinflussen, die Schilddrüse das wichtigste ist. Je nach der Stärke ihrer Funktion verändert sich die Grösse des Grundumsatzes. Auch die Veränderungen im Zirkulationssystem bei Schilddrüsenkrankheiten scheinen mit dem Gasstoffwechsel in inniger Beziehung zu stehen. In der vorliegenden Versuchsreihe habe ich bei Kaninchen künstlich sowohl athyreotische als auch hyperthyreotische Zustände erzeugt und die daraus hervorgehenden Veränderungen des Gasumsatzes und des Minutenvolums untersucht, um den Verlauf des Einflusses der Gl. thyreoidea auf die beiden letzteren zu studieren.

(1) Hyperthyreoidismus.

Die Kaninchen, denen ich als Schilddrüsenpräparat Thyroprotein (Parke-Davis) intravenös gegeben hatte, zeigten im Gasumsatz und Minutenvolum keine Veränderungen, aber solche, bei denen Hyperthyreoidismus durch Fütterung mit Thyreoidin (Parke-Davis) hervorgerufen war, folgende Veränderungen.

Nachdem ich Kaninchen mit Thyreoidin zu 0,1–0,4 g pro die unter Verhütung von Diarrhoe zwangsmässig 5–10 Tage lang gefüttert und

Tabelle
Sauerstoffverbrauch und Minuten

Nr. u. Gesch- lecht	Gefütterte Gesamtt- hyreoidin- menge(g)	Zeit	Gewicht kg	Puls	Respir.
				pro	Min.
24 ♂	1,15	Vor der Fütterung	2,6	252	28
		Nach 10 Tage langer Fütterung.	2,4	312	60
		8 Tage nach d. Aufhören d. Fütterung	2,3	260	48
25 ♀	1,0	Vor der Fütterung	2,0	220	50
		2 Tage nach 4 tägiger Fütterung.	1,8	392	84
		13 Tage nach d. Aufhören d. Fütterung	2,0	248	78
26 ♀	0,6	Vor der Fütterung	2,2	208	50
		2 Tage nach 3 tägiger Fütterung.	2,2	306	130
		10 Tage nach d. Aufhören d. Fütterung	1,9	240	60
27 ♀	0,9	Vor der Fütterung	2,5	224	60
		2 Tage nach 5 tägiger Fütterung.	1,8	326	96
		10 Tage nach d. Aufhören d. Fütterung	2,0	254	68
28 ♂	0,9	Vor der Fütterung	2,2	240	52
		2 Tage nach 5 tägiger Fütterung.	1,7	320	80
29 ♀	0,9	Vor der Fütterung	2,8	250	60
		1 Tage nach 7 tägiger Fütterung.	2,6	328	76
30 ♂	0,9	Vor der Fütterung	1,9	164	88
		2 Tage nach 7 tägiger Fütterung.	1,8	272	240
31 ♀	1,6	Vor der Fütterung	2,0	196	74
		3 Tage nach 8 tägiger Fütterung.	1,6	360	268

dann allmähliche Gewichtsabnahme, Tachykardie, Polypnoe, Temperatursteigerung, u. a., d. h. das Syndrom des Hyperthyreoidismus, hatte eintreten sehen, bestimmte ich den Sauerstoffverbrauch und zugleich das Minutenvolum und verglich beides mit dem Verhältnis vor der Fütterung oder nach dem durch Aufhören der Fütterung erfolgten Verschwinden des hyperthyreoiden Syndroms.

Die Resultate sind aus Tabelle 5 ersichtlich.

Bei Tieren, welche die durch Thyreoidinfütterung hervorgerufenen

5.

volum bei Hyperthyreoidismus.

Körpertemp. °C	Sauerstoffverbrauch pro Min.			O _A - O _V ccm	Minutenvolum		
	ccm	pro kg ccm	Veränderung in %		ccm	pro kg ccm	Veränderung in %
38,5 41,6 39,4	41,4 64,9 49,9	15,9 27,0 21,6	+ 70%	0,0777 0,0748 0,0788	533 868 633	205 365 275	+ 77%
38,7 39,8 38,2	39,1 68,8 40,9	19,5 38,2 20,2	+ 96%	0,1365 0,1085 0,1321	289 634 310	144 352 155	+ 145%
38,4 40,0 39,6	31,9 66,7 49,0	14,7 30,3 26,8	+ 107%	0,0968 0,0762 0,0893	326 875 549	148 398 289	+ 169%
38,2 40,0 39,4	35,3 42,5 37,9	14,2 23,0 18,9	+ 56%	0,0969 0,0866 0,0985	362 491 385	145 273 193	+ 88%
37,8 38,5	44,6 52,3	20,3 30,8	+ 52%	0,0963 0,0831	464 630	211 370	+ 75%
38,2 39,9	55,8 74,4	19,9 28,6	+ 44%	0,1312 0,0683	425 1089	152 419	+ 175%
39,0 40,2	19,7 31,0	10,7 17,2	+ 61%	0,0721 0,0705	273 439	144 244	+ 70%
39,0 40,6	32,1 62,0	16,0 38,7	+ 144%	0,0938 0,0706	342 879	171 549	+ 221%

Erscheinungen des Hyperthyreoidismus aufwiesen, vermehrte sich die Sauerstoffaufnahme merklich und zwar um 44–144% pro kg Körpergewicht gegenüber der vor der Fütterung. Auch wurde die Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt des arteriellen und venösen Blutes kleiner, und damit nahm das Minutenvolum erheblich zu, nämlich gegenüber dem vor der Fütterung um 70–221% pro kg Körpergewicht. Was das Verhältnis des Gasumsatzes zum Minutenvolum betrifft, so veränderten sich beide in fast paralleler Stärke, aber letzteres in etwas höherem Grade, als ers-

terer; die Zunahme des Sauerstoffverbrauches verhielt sich zu der des Minutenvolums durchschnittlich wie 79 : 103. Je stärker das Syndrom des Hyperthyreoidismus war, desto stärker waren die Veränderungen des Gasumsatzes und Minutenvolums.

Als die Thyreoidinfütterung eingestellt wurde, näherten sich Puls- und Respirationsfrequenz und Körpertemperatur ganz allmählich denen vor der Fütterung, aber das verminderte Körpergewicht kehrte nicht leicht zur Norm zurück. Gasumsatz und Minutenvolum waren, 8–13 Tage nach unterbrochener Fütterung gemessen, annähernd normal.

(2) Athyreoidismus.

Drei Wochen etwa, nachdem Kaninchen total thyreodektomiert waren und als die allmähliche Körpergewichtszunahme, verminderte Puls- und Atemzahl, Temperaturerniedrigung und träges Benehmen, kurz das Syndrom des Athyreoidismus zeigten, wurde Sauerstoffverbrauch und Minutenvolum bestimmt und mit denen vor dem Syndrom verglichen (Tab. 6).

In 8 Fällen, in denen Gasumsatz und Minutenvolum 20–55 Tage nach Thyreodektomie untersucht wurden, war pro kg Körpergewicht ersterer um 10–52%, letzteres um 20–69% gegen die Werte vor der Thyreodektomie vermindert. Im ganzen nahmen Gasumsatz und Minutenvolum parallel und in fast gleichem Grade umso mehr ab, je längere Zeit nach der Thyreodektomie verstrichen war. Der Prozentsatz ihrer Abnahme betrug durchschnittlich 30 : 36.

Von hohem Interesse ist die Beziehung des Syndroms der veränderten Schilddrüsenfunktion zum Grundumsatz. Schon DuBois⁸⁷⁾ nahm an, dass bei der Basedowschen Krankheit Tachykardie und Reizbarkeit sich mit der Wärmeproduktion in nahezu gleichem Verhältnis vermehren; Sturgis und Tompkins⁸⁸⁾, Means und Aub⁸⁹⁾, dass beim Hyperthyreoidismus der Gasumsatz sehr häufig mit der Pulszahl bei Ruhe in engem Zusammenhang steht.

Auch mein Experiment hat ergeben, dass die Stärke der Plus- oder Minusfunktion der Thyreoidea zu der des Umsatzes und Minutenvolums im ganzen in gleichem Verhältnisse steht, und dass sich die beiden letzteren ziemlich parallel laufend verändern. Daraus ist zu entnehmen, dass nicht, wie bei Adrenalin oder Pituitrin, das zuerst veränderte Zirkulationssystem sekundär den Umsatz beeinflusst, sondern, wie man schon immer behauptete, das primär kalorigen wirkende Hormon der Gl. thyre-

Tabelle 6.
 Sauerstoffverbrauch und Minutenvolum bei Athyreoidismus.

Nr. u. Geschlecht	Zeit	Gewicht kg	Puls pro Min.	Respir. pro Min.	Körpertemp. °C	Sauerstoffverbrauch pro Min.			O _A - O _V ccm	Minutenvolum		
						ccm	pro kg ccm	Ver- änderung in %		ccm	pro kg ccm	Ver- änderung in %
32 ♂	Vor der Thyreodektomie 20 Tage nach d. Thyreodektomie	2,5 2,7	212 116	80 60	38,6 37,4	25,9 25,5	10,4 9,4	-10%	0,0789 0,0909	328 281	131 104	-20%
33 ♀	Vor der Thyreodektomie 24 Tage nach d. Thyreodektomie	2,0 2,2	240 150	84 56	38,4 36,8	37,0 35,5	18,5 16,1	-13%	0,0847 0,0905	437 395	219 179	-18%
34 ♂	Vor der Thyreodektomie 25 Tage nach d. Thyreodektomie	2,1 2,3	200 160	88 50	38,7 37,2	28,2 23,7	12,9 10,3	-20%	0,0763 0,0829	370 286	176 124	-30%
35 ♂	Vor der Thyreodektomie 39 Tage nach d. Thyreodektomie	1,8 2,2	224 170	140 50	39,2 37,5	25,4 18,4	14,1 8,4	-40%	0,0606 0,0587	411 314	273 141	-48%
36 ♀	Vor der Thyreodektomie 41 Tage nach d. Thyreodektomie	2,1 2,2	224 180	92 68	39,0 38,3	28,5 25,2	13,6 11,4	-16%	0,0570 0,0793	500 321	238 146	-39%
37 ♂	Vor der Thyreodektomie 46 Tage nach d. Thyreodektomie	2,0 2,3	250 160	188 100	39,2 37,0	33,0 24,2	16,5 11,0	-33%	0,0738 0,0722	421 366	211 155	-26%
38 ♀	Vor der Thyreodektomie 52 Tage nach d. Thyreodektomie	1,7 2,2	200 120	150 72	38,8 37,8	31,6 21,5	18,6 9,6	-52%	0,0610 0,0621	518 346	305 154	-50%
39 ♀	Vor der Thyreodektomie 55 Tage nach d. Thyreodektomie	2,8 2,9	200 110	112 68	39,4 37,8	52,0 25,9	18,6 8,9	-52%	0,0525 0,0737	990 340	354 117	-69%

oidea direkt auf den Umsatz einwirkt. Beim Athyreoidismus verändern sich Umsatz und Minutenvolum in einem nahezu gleichen Prozentsatz, beim Hyperthyreoidismus aber letzteres immer in höherem Grade, was zum Teil wohl darauf beruht, dass sich die Blutströmung in der Haut sowie in der Lunge zu vermehrter Abgabe der im Überschuss produzierten Wärme steigert.

Zusammenfassung: Gasumsatz sowie Minutenvolum des Kaninchens nimmt bei dem durch Thyreoidinfütterung hervorgerufenen Hyperthyreoidismus zu, nach Thyreodektomie aber ab. Sie verändern sich im ganzen proportional zu den Symptomen der veränderten Schilddrüsenfunktion und gegenseitig ungefähr parallel.

4. Beeinflussung des Gasstoffwechsels und Minutenvolums durch Zusammenwirken der veränderten Schilddrüsentätigkeit und anderer Inkrete.

Bekanntlich besteht zwischen den innersekretorischen Drüsen funktioneller Synergismus oder Antagonismus. Nun will ich untersuchen, wie bei der Zu- oder Abnahme der Schilddrüsentätigkeit andere Inkrete auf Gasumsatz und Minutenvolum verändernd einwirken, und von seiten des Gasstoffwechsels den funktionellen Zusammenhang der endokrinen Organe untereinander ermitteln.

(1) Schilddrüse und Nebennierenmark.

Es ist schon vielfach festgestellt, dass das chromaffine System und die Gl. thyroidea sich gegenseitig in ihrer Funktion fördern, aber bezüglich ihrer gegenseitigen Bedeutung für die Regulierung des Gasstoffwechsels herrscht noch keine volle Klarheit. Es liegen nur einige Untersuchungen auf diesem Gebiet vor. Sandiford⁹⁰⁾ untersuchte bei 48 Endokrinkranken die Wirkung des subkutan injizierten Adrenalins auf den Gasumsatz und fand, dass der Grundumsatz gegen den vor der Injektion bei Hyperthyreoidismus um 29% und bei Hypothyreoidismus um 25% zunahm, und nahm daraufhin an, dass die Adrenalinreaktion bei Schilddrüsenaffektion keine eigentümliche ist. Zu ähnlicher Ansicht kamen auch Marine und Lenhart²⁴⁾ auf Grund des Tierexperimentes.

Ich habe an Kaninchen mit Hyper- oder Athyreoidismus die Wirkung der Adrenalininjektion auf Gasumsatz und Minutenvolum untersucht

und sie mit der verglichen, welche an mit Adrenalin injizierten normalen Tieren gefunden wurde.

(a) Einfluss des Adrenalins auf Gasstoffwechsel
und Minutenvolum mit Thyreoidin
gefütterter Kaninchen.

9 Kaninchen, bei denen 6–13 Tage nach 4–9 tägiger Thyreoidinfütterung per os das Syndrom des Hyperthyreoidismus auftrat, erhielten intravenöse Adrenalininjektion in verschiedenen Dosen. Die dadurch bewirkten Veränderungen von Sauerstoffkonsum, Minutenvolum, Puls, Respiration und Temperatur sind in Tab. 7 aufgestellt.

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich, war der Sauerstoffverbrauch bei geringen Adrenalingaben von 0,015–0,025 mg pro kg Körpergewicht, bei welchen Dosen er bei normalen Tieren um 9–25% zunimmt, unbeeinflusst (Nr. 40 u. 41), in den übrigen Fällen vermindert; das Minutenvolum bei geringen Dosen von 0,015–0,03 mg pro kg Körpergewicht vermehrt und in solchen von mehr als 0,05 mg pro kg vermindert, welche Veränderungen desto stärker waren, je grösser die Dose war. Die Pulszahl war in allen Fällen, mit Ausnahme von einem (Nr. 40), mehr oder weniger vermindert; die Atmung ausnahmslos vermehrt; die Körpertemperatur in grossen Dosen etwas erniedrigt. Kurzum, diese Befunde zeigen, dass bei Hyperthyreoidismus kleinere Mengen Adrenalin genügen, um so starke Veränderungen des Gasumsatzes und Minutenvolums hervorzurufen, wie in der Norm, mit andern Worten, dass auch in betreff des Gasstoffwechsels das hyperthyreotische Tier gegen Adrenalin empfindlicher ist.

(b) Einfluss des Adrenalins auf Gasstoffwechsel
und Minutenvolum bei thyreodektomierten
Kaninchen.

7 Kaninchen, welche 25–42 Tage nach totaler Thyreodektomie das Syndrom des Athyreoidismus aufwiesen, wurde Adrenalin in verschiedenen Dosen intravenös injiziert. Die dadurch hervorgebrachten Veränderungen des Gasumsatzes und Minutenvolums sind aus Tab. 8 ersichtlich.

Der Sauerstoffverbrauch war bei einer Dose von 0,1–0,15 mg Adrenalin pro kg Körpergewicht, bei welcher er im normalen Zustande oder bei Hyperthyreoidismus merklich abnimmt, noch nicht vermindert, erst bei mehr als 0,25 mg vermindert, auch das Minutenvolum bei 0,25 mg pro

Tabelle

Veränderungen des Sauerstoffverbrauches und

Nr.	Gewicht (kg) u. Ge- schlecht	Dose d. Adrenalins pro kg (mg)	Zeit	Sauerstoff- verbrauch pro Min. (ccm)	Do., Verände- rung in %	O _A - O _V ccm
40	2,0 ♀	0,015	Vor der Injektion	37,0	± 0	0,1040
			" " " " "	37,0		0,1040
			Sofort nach d. Injektion	37,0		0,0625
			Nach 23'	37,0		0,1181
			" 40'	35,5		0,0902
41	2,1 ♀	0,025	Vor der Injektion	45,0	± 0	0,0902
			Sofort nach d. Injektion	45,0		0,0805
			Nach 21'	45,0		0,1322
42	2,3 ♀	0,03	Vor der Injektion	40,0	-14%	0,0915
			" " " " "	40,3		0,0915
			Sofort nach d. Injektion	34,5		0,0758
			Nach 19'	40,0		0,0902
			" 33'	37,2		0,0971
43	2,7 ♀	0,05	Vor der Injektion	55,8	-40%	0,1125
			" " " " "	55,0		0,1125
			Sofort nach d. Injektion	33,1		0,0828
			Nach 16'	51,2		0,0955
			" 37'	45,7		0,1263
44	2,0 ♀	0,1	Vor der Injektion	37,5	-16%	0,0834
			" " " " "	34,5		0,0764
			Sofort nach d. Injektion	29,0		0,0870
			Nach 19'	30,0		0,0870
45	1,8 ♀	0,15	Vor der Injektion	31,1	-46%	0,0802
			" " " " "	33,0		0,0985
			Sofort nach d. Injektion	17,8		0,0849
			Nach 30'	26,7		0,0901
30	1,6 ♀	0,2	Vor der Injektion	32,5	-33%	0,0739
			Sofort nach d. Injektion	21,7		0,0840
			Nach 17'	28,7		0,1041
46	2,1 ♀	0,25	Vor der Injektion	35,9	-40%	0,0852
			" " " " "	36,5		0,0852
			Sofort nach d. Injektion	23,7		0,1164
			Nach 18'	30,2		0,1164
			" 49'	33,0		0,1220
47	1,6 ♀	0,5	Vor der Injektion	40,6	-38%	0,0899
			" " " " "	40,6		0,0861
			Sofort nach d. Injektion	25,4		0,1241
			Nach 15'	31,6		0,1281
			" 33'	31,6		0,1112
			" 1 St. 2'	32,5		0,0878

7.

Minutenvolums bei Hyperthyreoidismus durch Adrenalin.

Minuten- volum ccm	Do., Verände- rung in %	Puls pro Min.	Respir.	Körper- temp. °C	Bemerkungen
362	+61%	310	128	40,0	2 Tage nach 7 tägiger Thy- reoidinfütterung (Gesamte Thyreoidingabe 1,3 g)
362		320	130	39,5	
592		400	160	39,4	
314		324	124	39,4	
399		328	108	39,5	
490	+15%	360	100	39,5	3 Tage nach 6 tägiger Thy- reoidinfütterung (G.T. 1,2 g)
562		340	120	39,2	
342		360	98	39,3	
437	+ 3%	420	136	40,4	3 Tage nach 7 tägiger Thy- reoidinfütterung (G.T. 1,3 g)
441		420	130	40,5	
455		240	180	40,6	
443		420	120	40,5	
384		420	120	—	
497	-18%	360	260	40,2	1 Tag nach 8 tägiger Thy- reoidinfütterung (G.T. 1,5 g)
488		380	238	39,9	
400		340	320	40,0	
537		360	240	40,0	
370		388	238	40,0	
450	-26%	300	132	38,8	2 Tage nach 8 tägiger Thy- reoidinfütterung (G.T. 1,4 g)
452		324	120	38,6	
334		236	216	38,6	
345		336	144	38,6	
388	-38%	360	188	39,8	3 Tage nach 4 tägiger Thy- reoidinfütterung (G.T. 1,2 g)
336		360	160	39,6	
210		200	133	39,6	
297		360	156	39,6	
440	-41%	280	240	39,0	4 Tage nach 9 tägiger Thy- reoidinfütterung (G.T. 1,2 g)
250		180	300	39,2	
281		280	220	39,0	
420	-53%	340	148	39,5	1 Tag nach 5 tägiger Thy- reoidinfütterung (G.T. 1,3 g)
430		350	120	39,5	
204		320	210	39,3	
259		360	160	39,4	
270		352	160	—	
453	-53%	300	120	40,0	3 Tage nach 6 tägiger Thy- reoidinfütterung (G.T. 1,0 g)
471		278	132	40,0	
221		80	260	39,9	
246		180	200	39,8	
322		278	204	39,6	
370		280	200	39,8	

Tabelle

Veränderungen des Sauerstoffverbrauches und

Nr.	Gewicht (kg) u. Ge- schlecht	Dose d. Adrenalins pro kg (mg)	Zeit	Sauerstoff- verbrauch pro Min. ccm	Do., Verände- rung in %	O _A —O _V ccm
48	2,4 ♀	0,03	Vor der Injektion " " nach d. Injektion Nach 23'	20,7 20,7 23,5 20,0	+ 14%	0,0771 0,0808 0,0666 0,0840
33	2,2 ♀	0,04	Vor der Injektion " " nach d. Injektion Nach 25'	35,5 35,5 37,5 35,8	+ 6%	0,0899 0,0905 0,0760 0,0892
49	2,1 ♀	0,1	Vor der Injektion " " nach d. Injektion Nach 33'	22,4 24,2 24,2 22,6	± 0	0,0667 0,0701 0,0619 0,0701
32	2,7 ♂	0,15	Vor der Injektion Sofort nach d. Injektion Nach 46'	22,4 24,0 23,5	+ 7%	0,0845 0,0700 0,0765
37	2,2 ♂	0,25	Vor der Injektion " " nach d. Injektion Nach 44'	40,6 38,5 34,4 40,0	- 10%	0,0645 0,0632 0,0506 0,0790
50	2,7 ♀	0,25	Vor der Injektion " " nach d. Injektion Nach 30'	25,5 23,6 19,5 30,0	- 12%	0,0907 0,0821 0,0545 0,0975
36	2,2 ♀	0,5	Vor der Injektion Sofort nach d. Injektion Nach 30'	25,2 19,3 22,0	- 23%	0,0793 0,0775 0,0703

kg, welche Dose es im normalen Zustande oder bei Hyperthyreoidismus erheblich herabsetzt, noch vermehrt und erst bei 0,5 mg vermindert; der Puls war bei einer Dose von weniger als 0,1 mg etwas beschleunigt, sonst verlangsamt, und Veränderungen kamen in viel geringerem Grade vor als in der Norm oder bei Hyperthyreoidismus. Respiration und Temperatur liessen keine Abnormität erkennen. Kurz, diese Befunde zeigen, dass man grössere Mengen Adrenalin braucht, um so starke Veränderungen im

8.

Minutenvolums bei Athyreoidismus durch Adrenalin.

Minuten- volum ccm	Do., Verände- rung in %	Puls pro Min.	Respir.	Körper- temp. °C	Bemerkungen
295 257 353 238	+ 37%	128 118 128 122	60 58 72 56	37,2 37,1 37,2 37,2	38 Tage nach d. Thyreo- dektomie
395 392 494 401	+ 25%	170 172 190 160	40 44 80 84	36,6 36,6 36,8 36,8	25 Tage nach d. Thyreo- dektomie
336 345 391 322	+ 13%	230 232 268 220	76 80 128 76	38,0 38,0 38,0 38,0	39 Tage nach d. Thyreo- dektomie
271 343 302	+ 26%	180 160 196	48 48 48	37,5 37,5 37,5	28 Tage nach d. Thyreo- dektomie
630 608 680 505	+ 12%	188 180 100 192	68 52 80 80	36,4 36,3 36,3 36,0	39 Tage nach d. Thyreo- dektomie
281 288 359 339	+ 28%	120 124 100 124	52 56 80 80	37,2 37,1 37,1 37,3	42 Tage nach d. Thyreo- dektomie
321 249 314	- 22%	180 98 180	82 160 100	38,3 38,2 38,0	40 Tage nach d. Thyreo- dektomie

Gasumsatz und Minutenvolum hervorzurufen wie im normalen Zustande oder bei Hyperthyreoidismus, mit anderen Worten, dass bei Athyreoidismus die Empfindlichkeit für Adrenalin herabgesetzt ist.

Um die durch Adrenalininjektion hervorgerufenen Veränderungen des Gasumsatzes und Minutenvolums bei veränderter und normaler Schilddrüsenfunktion miteinander zu vergleichen, sind in Tab. 9 die prozentualen Veränderungen in beiden Fällen verzeichnet.

Tabelle 9.

Dose des Adrenalins pro kg (mg)	Veränderung in %					
	Sauerstoffverbrauch			Minutenvolum		
	Norm	Hyperthyreoidismus	Athyreoidismus	Norm	Hyperthyreoidismus	Athyreoidismus
0,015	+ 9%	± 0	—	+ 8%	+61%	—
0,025	+20%	± 0	—	+23%	+15%	—
0,03	+10%	-14%	+14%	+15%	+ 3%	+37%
0,04	- 2%	—	+ 6%	+16%	—	+25%
0,05	-30%	-40%	—	± 0	-18%	—
0,1	- 9%	-16%	± 0	± 0	-26%	+13%
0,15	-23%	-46%	+ 7%	-16%	-38%	+26%
0,2	-24%	-33%	—	-34%	-41%	—
0,25	-25%	-40%	-10%	-36%	-53%	+12%
0,5	-36%	-38%	-23%	-47%	-53%	-22%

Die Adrenalinwirkung auf Gasumsatz und Minutenvolum bei Hyper- oder Hypofunktion der Schilddrüse unterscheidet sich von der im normalen Zustande nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ erheblich: Adrenalin in derselben Dosis wirkt hier viel stärker oder schwächer als bei normaler Funktion, ja, es wirkt in einer gewissen Dose sogar vice versa, d. h. es vermindert Gasumsatz und Minutenvolum da, wo es diese beiden im normalen Zustande steigert.

Wie eben erwähnt, weicht die durch Adrenalin hervorgerufene Umsatzänderung bei veränderter Schilddrüsenfunktion von der bei normaler völlig ab, woraus folgt, dass mein Ergebnis von dem Sandifords⁹⁰⁾, Marines und Lenharts²⁴⁾ verschieden ist. Tab. 9 zeigt, dass beim Gastoßwechsel Adrenalin und Thyreoidin nicht immer als Synergisten, wie man bisher meinte, sondern unter Umständen als Antagonisten wirken. Aber das besagt nicht, dass Schilddrüse und Nebennierenmark auf die Wärmebildung des Organismus keine direkte antagonistische Wirkung ausüben. Denn, wie schon erwähnt, wirkt Adrenalin auf den Gasumsatz nicht primär und spezifisch, sondern insofern sekundär, als es zuerst die Zirkulation verändert, während die Schilddrüse eine primäre spezifische Wirkung hat. Also erfolgt die Veränderung des Umsatzes durch Adrenalin auch bei veränderter Funktion der Schilddrüse sekundär durch eine solche der Zirkulation. Auf diese Zirkulation wirken Thyreoidin und Adrenalin synergetisch und einander fördernd (Ascher und Flack⁹¹⁾, Richardson⁹²⁾, Eiger⁹³⁾, Kakehi⁹⁴⁾, Levy⁹⁵⁾, Oswald⁹⁶⁾, Santeson⁹⁷⁾). Die in so hohem Grade veränderte Zirkulation übt, unabhängig

von der direkten Wirkung der Thyreoidea auf den Sauerstoffumsatz, auf diesen einen grossen sekundären Einfluss aus, so dass es den Anschein hat, dass Schilddrüse und Nebennieren antagonistisch wirken.

(ii) Schilddrüse und Hypophyse (Hinterlappen).

Die gegenseitige Beziehung der Funktion der Schilddrüse und Hypophyse ist schon vielfach untersucht worden. McKinlay⁷²⁾ mass an subkutan mit Pituitrin injizierten Gesunden und Schilddrüsenkranken den Grundumsatz und will dabei gefunden haben, dass er bei ersteren konstant steige, beim Hypothyreoidismus vielmehr sinke, aber bei Fällen, wo vorher eine Woche lang mit Thyroxin injiziert wurde, durch Pituitrin gesteigert werde, sodass Hypophysenextrakt nur beim Vorhandensein normal fungierender Gl. thyreoidea auf die Wärmeproduktion wirke, und dass zwischen dem Thyroxin und Hypophysenextrakt eine synergetische Wirkung bestehe. Zloczower⁷¹⁾ ist der Ansicht, dass die Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes auf den Grundumsatz, welche sich in der Zunahme des Sauerstoffverbrauches und des RQ äussert, nicht durch vorherige längere Einnahme von Schilddrüsenpräparaten beeinflusst wird. Aber aus meinem früher ausgeführten Experimente ergibt sich, dass die Wirkung jeder der beiden Drüsen auf den Umsatz eine ganz entgegengesetzte war. Deshalb habe ich, um festzustellen, was für einen Einfluss die Hypophyse (der Hinterlappen) bei experimentell veränderter Schilddrüsenfunktion auf den Gasumsatz ausübt, folgende Versuche angestellt:

(a) Einfluss des Pituitrins auf Gasstoffwechsel und Minutenvolum bei mit Thyreoidin gefütterten Kaninchen.

4 Kaninchen, bei denen sich 5–12 Tage nach 4–8 tägiger Verabreichung von Thyreoidin das Bild des Hyperthyreoidismus zeigte, wurde Pituitrin in verschiedenen Dosen intravenös injiziert, um Veränderungen des Gasumsatzes und Minutenvolums zu untersuchen. Die Resultate stehen zusammengefasst in Tab. 10 verzeichnet.

Der Sauerstoffverbrauch veränderte sich nicht bei einer geringen Dosis von 0,04 ccm pro kg Körpergewicht, aber er verminderte sich bei einer Dosis von 0,17 ccm pro kg oder mehr; die Stärke der Veränderung war von der im normalen Zustande nicht besonders verschieden. Das Minutenvolum nahm in allen Fällen ab, und die Stärke der Veränderung stand im ganzen mit

Tabelle

Veränderungen des Sauerstoffverbrauches und

Nr.	Gewicht (kg) u. Ge- schlecht	Dose d. Pituitrins pro kg ccm	Zeit	Sauerstoff- verbrauch pro Min. ccm	Do., Verände- rung in %	O _A - O _V ccm
31	2,0 ♀	0,04	Vor der Injektion	48,2	± 0	0,0632
			" " " " " "	47,3		0,0681
			Sofort nach d. Injektion	47,3		0,0807
			Nach 22'	47,3		0,0777
51	1,8 ♀	0,17	Vor der Injektion	35,2	-10%	0,0611
			Sofort nach d. Injektion	31,6		0,0799
			Nach 35'	33,7		0,0651
52	1,6 ♀	0,25	Vor der Injektion	74,9	-20%	0,0889
			Sofort nach d. Injektion	59,5		0,1175
			Nach 30'	62,8		0,0923
53	1,8 ♀	0,28	Vor der Injektion	40,1	-26%	0,0999
			" " " " " "	41,0		0,0995
			Sofort nach d. Injektion	30,3		0,1295
			Nach 23'	32,5		0,1199
			" 1 St. 34'	36,9		0,1132

der Dosis des Pituitrins in geradem Verhältnis und war fast gleich wie in der Norm. Auch die Restitution der Veränderung verhielt sich nicht anders als in der Norm. Was die Beziehung des Umsatzes und Minutenvolums zueinander betrifft, so veränderte sich letzteres immer in höherem Grade als ersterer. Die Pulszahl war vermindert, die Respiration vermehrt und die Temperatur etwas erniedrigt, und zwischen dem Grade dieser Veränderungen und dem im normalen Zustande waren keine wesentlichen Unterschiede zu finden.

(b) Einfluss des Pituitrins auf Gasstoffwechsel
und Minutenvolum bei thyreodektomier-
ten Kaninchen.

5 Kaninchen, welche 39-55 Tage nach Thyreodektomie das ausgesprochene Bild des Athyreoidismus zeigten, wurde Pituitrin intravenös injiziert. Die dadurch hervorgerufenen Veränderungen des Gasumsatzes und Minutenvolums sind in Tab. 11 zusammengefasst.

10.

Minutenvolums bei Hyperthyreoidismus durch Pituitrin.

Minuten- volum ccm	Do., Verände- rung in %	Puls pro	Respir. Min.	Körper- temp. °C	Bemerkungen
768 695 587 606	— 15%	252 288 280 288	200 220 232 216	39,6 39,4 39,4 40,1	2 Tage nach 7 tägiger Thy- reoidinfütterung (Gesamte Thyreoidingabe 1,4 g)
577 396 517	— 31%	360 200 220	172 220 208	40,0 38,8 38,7	5 Tage nach 4 tägiger Thy- reoidinfütterung (G.T. 1,5 g)
842 507 680	— 40%	360 280 360	228 260 228	41,5 41,3 41,0	4 Tage nach 8 tägiger Thy- reoidinfütterung (G.T. 1,7 g)
402 412 234 271 325	— 43%	440 440 240 440 440	192 192 80 160 180	41,9 41,6 41,6 41,4 41,4	1 Tag nach 5 tägiger Thy- reoidinfütterung (G.T. 1,7 g)

Der Sauerstoffverbrauch war immer, auch bei einer geringen Dosis von 0,03–0,1 ccm pro kg Körpergewicht, welche in der Norm und bei Hyperthyreoidismus keinen Einfluss ausübt, merklich vermindert, auch das Minutenvolum herabgesetzt, und diese Veränderungen waren im ganzen der Dose des Pituitrins ungefähr proportional. Die Beziehung des Umsatzes zum Minutenvolum war eine andere als in der Norm oder bei Hyperthyreoidismus: Umsatz und Minutenvolum veränderten sich immer gegenseitig nahezu gleich stark, und in stärkerem Grade als normal oder bei Hyperthyreoidismus.

Um die Reaktion des Gasumsatzes und Minutenvolums bei veränderter und normaler Schilddrüsentätigkeit auf Pituitrin untereinander zu vergleichen, wurden die Prozentsätze der in jedem Falle durch eine gleiche Dose Pituitrin hervorgerufenen Veränderungen in Tab. 12 zusammengefasst.

Die Veränderungen des Gasumsatzes und Minutenvolums durch Pituitrin geschehen nur bei Athyreoidismus in einer von der Norm abweichenden Weise. Ich habe schon dargelegt, dass die Veränderung des Gas-

Tabelle

Veränderungen des Sauerstoffverbrauches und

Nr.	Gewicht (kg) u. Ge- schlecht	Dose d. Pituitrins pro kg ccm	Zeit	Sauerstoff- verbrauch pro Min. ccm	Do., Verände- rung in %	O _A —O _V ccm
54	2,3 ♂	0,03	Vor der Injektion	31,5	—20%	0,0811
			Sofort nach d. Injektion	25,0		0,0895
			Nach 14'	26,3		0,0813
			„ 32'	31,2		0,0803
35	2,2 ♂	0,05	Vor der Injektion	17,6	—25%	0,0587
			„ „ nach d. Injektion	18,4		0,0587
			Sofort nach d. Injektion	13,8		0,0791
			Nach 22'	18,4		0,0674
			„ 52'	18,4		0,0625
38	2,8 ♀	0,1	Vor der Injektion	20,5	—24%	0,0512
			„ „ nach d. Injektion	20,0		0,0475
			Sofort nach d. Injektion	14,2		0,0634
			Nach 20'	16,8		0,0605
			„ 1 St. 10'	20,2		0,0551
39	2,9 ♀	0,1	Vor der Injektion	25,9	—30%	0,0715
			„ „ nach d. Injektion	25,9		0,0737
			Sofort nach d. Injektion	18,1		0,0925
			Nach 22'	20,0		0,0925
			„ 59'	23,6		0,0725
37	2,3 ♂	0,25	Vor der Injektion	24,2	—42%	0,0753
			„ „ nach d. Injektion	24,2		0,0722
			Sofort nach d. Injektion	14,0		0,0995
			Nach 25'	21,1		0,0901
			„ 56'	23,5		0,0887

umsatzes bei normalen Kaninchen durch Pituitrin nicht auf dessen eigentliche antikalorigene Wirkung zurückzuführen ist. Aber aus den nahezu gleichen Prozentsätzen der Veränderungen des Umsatzes und Minutenvolums bei Athyreoidismus kann man schliessen, dass Pituitrin beim Ausfall der kalorigenetisch wirkenden Funktion der Schilddrüse eine primäre Wirkung auf die Wärmeproduktion ausüben kann. Schon Rogowith⁹⁸⁾ und andere Autoren nahmen nach Thyreodektomie das Bild der Überfunktion der Hypophyse wahr.

Zusammenfassung: 1. Bei mit Thyreoidin gefütterten Kaninchen genügt, um bei ihnen durch intravenöse Injektion von Adrenalin so starke Veränderungen des Gasstoff-

11.

Minutenvolums bei Athyreoidismus durch Pituitrin.

Minuten- volum ccm	Do., Verände- rung in %	Puls pro Min.	Respir. Min.	Körper- temp. °C	Bemerkungen
388 281 324 339	-28%	200 120 198 200	84 100 100 90	37,2 37,1 36,8 36,8	52 Tage nach d. Thyreodek- tomie
300 314 174 274 295	-45%	160 170 88 168 180	56 50 88 52 62	38,0 37,5 37,1 37,1 37,0	39 Tage nach d. Thyreodek- tomie
400 422 224 278 371	-47%	176 168 120 188 188	100 100 138 100 100	38,3 38,0 38,0 38,0 38,2	42 Tage nach d. Thyreodek- tomie
362 340 196 229 360	-51%	110 110 70 100 100	68 68 98 72 68	37,8 37,8 37,0 37,0 37,1	55 Tage nach d. Thyreodek- tomie
321 336 142 234 265	-58%	160 160 50 100 160	100 100 180 160 100	37,0 37,0 36,8 36,3 36,5	46 Tage nach d. Thyreodek- tomie

wechsels und Minutenvolums wie bei normalen Tieren zu erzeugen, eine kleinere Menge des Mittels als bei diesen, d. h. die Tiere sind bei Hyperthyreoidismus gegen Adrenalin überempfindlich, während bei thyreodektomierten Kaninchen eine grössere Dose erforderlich ist, d. h. bei Athyreoidismus ist die Empfindlichkeit gegen Adrenalin herabgesetzt. Das zeigt, dass Schilddrüse und Nebennierenmark auf das kardiovaskuläre System synergetisch wirken, aber nicht, dass sie auf die Wärmebildung antagonistisch wirken.

2. Die durch Pituitrin hervorgerufenen Veränderungen von Gasumsatz und Minutenvolum bei Hyperthyreoidismus

Tabelle 12.

Dose des Pituitrins pro kg cem	Veränderung in %					
	Sauerstoffverbrauch			Minutenvolum		
	Norm	Hyperthy- reoidismus	Athyreoi- dismus	Norm	Hyperthy- reoidismus	Athyreoi- dismus
0,03	± 0	—	—20%	—20%	—	—28%
0,04	— 2%	± 0	—	—19%	—15%	—
0,05	± 0	—	—25%	—25%	—	—45%
0,09	— 4%	—	—	—29%	—	—
0,1	± 0	—	—27%	—26%	—	—49%
0,17	—12%	—10%	—	—38%	—31%	—
0,25	—15%	—20%	—42%	—48%	—40%	—58%
0,28	—30%	—26%	—	—47%	—43%	—

sind von der Norm nicht besonders verschieden, aber bei Athyreoidismus werden Gasumsatz und Minutenvolum durch weit kleinere Mengen Pituitrin vermindert als in der Norm oder bei Hyperthyreoidismus. Es liegt der Gedanke nahe, dass die Hypophyse nur dann primär auf den Gasumsatz zu wirken vermag, wenn die kalorigenetische Wirkung der Schilddrüse ausgefallen ist.

5. Einfluss des Insulins auf Gasstoffwechsel und Minutenvolum.

Der Einfluss des Insulins auf den Gaswechsel ist zur Erklärung des Verhaltens der Insulinwirkung vielfach klinisch und experimentell untersucht worden, aber die Resultate stimmen nicht miteinander überein. Es seien zunächst die wichtigsten Ergebnisse angeführt. Banting, Best, Collip, Hepburn und Meleod⁹⁹⁾ gaben Diabetikern und Hunden, denen das Pankreas exstirpiert war, subkutan Insulin in verschiedenen Dosen mit oder ohne Rohrzucker und fanden Zunahme des RQ. In darauf folgenden, sowohl klinischen als auch experimentellen Versuchen mit Insulin fanden Gabbe¹⁰⁰⁾, Krogh¹⁰¹⁾ und Laufberger¹⁰²⁾, dass RQ durch Insulin anstieg; Dudley, Laidlow, Trevan und Boock¹⁰³⁾, dass sich bei Mäusen und Meerschweinchen Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe vermehrten, Straub¹⁰⁴⁾, dass RQ anstieg, die Wärmebildung im Gegenteil abnahm; Feyertag¹⁰⁵⁾, dass bei Diabetikern der Sauerstoffkonsum bzw. der Grundumsatz auch durch Insulininjektion nicht verändert wurde; Fitz, Murphy und Grant¹⁰⁶⁾, Boothby und Wilder¹⁰⁷⁾, Kellaway und Hughes¹⁰⁸⁾, dass Insulininjektion den Sauer-

stoffverbrauch nicht veränderte, aber Vermehrung des RQ herbeiführte; Lyman, Micholes und McCann¹⁰⁹⁾, dass Insulin bei Gesunden einen Anstieg des RQ und eine Vermehrung der Wärmeproduktion, bei Diabetikern einen langsamen, aber schneller zurückgehenden Anstieg des RQ bewirkte, aber die Wärmeproduktion nicht vermehrte und dass bei Ratten mittlere und grosse Dosen Insulin den Sauerstoffverbrauch verringerten, und endlich sahen Dixon, Eadie und Pember¹¹⁰⁾ nur vermehrten Sauerstoffverbrauch. Aus diesen Experimenten und anderen mehr ergibt sich, dass Insulin fast zweifellos Zunahme des RQ hervorruft, aber seine Wirkung auf die Sauerstoffaufnahme noch strittig ist.

Ich habe normalen Kaninchen Insulin gegeben und seine Wirkung auf Gasumsatz und Minutenvolum verfolgt. Hierfür wurden die Versuchstiere in 2 Gruppen eingeteilt; der einen wurde Insulin (Toronto) in einer geringen Dose (0,2 klinischer Einheit pro kg Körpergewicht), der andern in einer grossen Menge (1,5 Einheiten pro kg) gegeben, und nach einem bestimmten Zeitraum wurden Sauerstoffverbrauch und Minutenvolum gemessen und zugleich damit der Blutzucker nach Bang's Mikromethode bestimmt. Die Resultate sind in Tab. 13 zusammengefasst.

Die Wirkung des Insulins auf Gasumsatz und Minutenvolum richtet sich nach den Dosen des Mittels, d. h., in geringen Dosen beginnt der Sauerstoffverbrauch 15 Minuten nach der Injektion zuzunehmen, im allgemeinen erreicht er 30 Minuten später sein Maximum, um dann rapid zum Wert vor der Injektion zurückzukehren. Der Prozentsatz seiner Vermehrung auf der Höhe beträgt im Vergleich zu dem vor der Injektion 14–27%. Auch das Minutenvolum nimmt zu, aber es ist in Veränderungstärke und -verlauf von dem Sauerstoffverbrauch sehr verschieden: es erreicht in ca. 1 Stunde das Maximum, dann nimmt es allmählich ab, bis es in $2\frac{1}{2}$ –3 Stunden zu dem Wert vor der Injektion zurückkehrt. Der Prozentsatz seiner Vermehrung auf der Höhe beträgt 85–114%. Dabei vermindert sich der Blutzucker in $\frac{1}{2}$ –1 Stunde bis zu seinem Minimum, d. h. um 45–54%, um sich dann wieder allmählich zu vermehren. Bei grossen Dosen Insulin werden sowohl Gasumsatz als auch Minutenvolum allmählich herabgesetzt und beginnen erst in 3 Stunden zur Norm zurückzukehren. Die maximale Abnahme des Sauerstoffverbrauches resp. des Minutenvolums beträgt 22–57% resp. 34–50%. Was das Verhalten des Gasumsatzes und des Minutenvolums zueinander betrifft, so verändern sie sich in fast gleichem Prozentsatz und in beinahe parallelem Verlaufe. Die Verminderung des Blutzuckers erreicht im grossen und ganzen nach 3 Stun-

Tabelle

Veränderungen des Sauerstoffverbrauches

Nr.	Gewicht (kg) u. Geschlecht	Dose d. Insulins pro kg (Einheit)	Zeit	Sauerstoff- verbrauch pro Min. ccm
55	2,5 ♂	1,5	Vor der Injektion	38,0
			1 Stunde nach d. Injektion	34,2
			2 Stunden " " "	30,7
			2½ " " " "	25,3
			3 " " " "	25,3
			3½ " " " "	27,0
			4 " " " "	28,0
56	1,9 ♀	1,5	Vor der Injektion	25,3
			30' nach d. Injektion	25,0
			1 Stunde " " "	17,5
			1½ Stunden " " "	15,3
			2 " " " "	10,8
			2½ " " " "	12,6
			3 " " " "	16,2
57	2,0 ♀	1,5	Vor der Injektion	32,0
			" " "	30,5
			1 Stunde nach d. Injektion	25,6
			1½ Stunden " " "	23,8
			2 " " " "	23,8
			3 " " " "	26,5
			4½ " " " "	28,4
58	1,9 ♀	0,2	Vor der Injektion	20,6
			" " "	20,6
			30' nach d. Injektion	23,5
			1 Stunde " " "	21,5
			1½ Stunden " " "	20,5
			2 " " " "	20,5
			2½ " " " "	20,5
59	1,9 ♀	0,2	Vor der Injektion	18,5
			15' nach d. Injektion	22,5
			30' " " " "	24,5
			50' " " " "	22,5
			1 St. 10' " " "	22,5
			1 St. 50' " " "	19,0
			2 Stunden " " "	19,0
60	2,2 ♀	0,2	2½ " " " "	19,0
			3 " " " "	19,0
			Vor der Injektion	24,2
			15' nach d. Injektion	26,8
			30' " " " "	30,3
			1 Stunde Injektion	30,0
			1½ Stunden Injektion	28,0
60	2,2 ♀	0,2	2 " " " "	26,8
			2½ " " " "	24,2
			3 " " " "	24,0
			4 " " " "	24,0
			Vor der Injektion	24,2
			15' nach d. Injektion	26,8
			30' " " " "	30,3
			1 Stunde Injektion	30,0
			1½ Stunden Injektion	28,0
			2 " " " "	26,8
			2½ " " " "	24,2
			3 " " " "	24,0
			4 " " " "	24,0

13.

und Minutenvolums durch Insulin.

Do., Veränderung in %	OA - O _v ccm	Minuten- volum ccm	Do., Veränderung in %	Puls pro Min.	Respir.	Körper- temp. °C
-10%	0,0821	464		216	54	39,1
-19%	—	—		240	54	38,9
-33%	0,0688	453	-2%	240	60	38,9
-39%	0,0735	347	-25%	120	48	38,6
-29%	0,0844	278	-40%	96	46	38,6
-26%	—	—		144	48	38,6
	0,0991	283	-39%	180	48	38,6
± 0	0,0735	344		216	72	38,4
-30%	—	—		216	72	38,4
-40%	0,0783	223	-35%	220	72	38,3
-57%	—	—		205	70	38,2
-50%	0,0625	173	-50%	205	70	38,2
-36%	—	—		210	72	38,3
-15%	0,0695	234	-31%	220	74	38,3
	0,0695	311	-9%	234	87	38,3
-16%	0,1425	224		330	80	39,0
-22%	0,1425	211		300	78	38,7
-22%	0,1528	187	-11%	280	72	38,6
-13%	0,1655	144	-32%	268	78	38,1
-7%	0,1715	139	-34%	260	72	38,1
	0,1655	161	-24%	280	78	38,5
	0,1655	174	-18%	280	78	38,7
+14%	0,0929	221		240	84	37,6
+4%	0,0929	221		236	80	37,5
± 0	0,0805	292	+32%	240	84	37,8
	0,0615	350	+68%	278	96	37,8
	0,0422	486	+114%	278	96	37,8
	0,0690	297	+34%	270	96	37,5
	0,0885	229	± 0%	260	90	37,5
+18%	0,0967	192		252	60	37,0
+27%	—	—		250	64	37,0
+18%	0,0692	355	+85%	268	72	37,0
+18%	—	—		274	72	37,0
± 0	0,0628	359	+85%	274	72	37,0
	—	—		260	72	37,0
	0,0772	246	+28%	250	72	37,0
	—	—		250	72	37,0
	0,1081	183	± 0	240	68	36,8
+10%	0,0855	288		212	80	38,2
+25%	0,0826	325	+13%	212	84	38,2
+24%	—	—		240	88	38,4
+16%	0,0747	402	+39%	268	88	38,4
+10%	0,0576	486	+70%	280	96	38,5
± 0	0,0621	431	+50%	250	90	38,4
	0,0699	347	+20%	260	88	38,5
	—	—		238	88	38,4
	0,0856	280	± 0	238	88	38,3

den das Minimum, welches dann einige Zeit anhält. Die Körpertemperatur neigt bei geringen Gaben zum Anstieg, geht aber bei grossen Dosen etwas hinunter.

Adler¹¹¹⁾ fand, dass Pankreasextrakt bei Igeln im Winterschlaf die Oxydation hemmt, bei fiebernden Menschen und Kaninchen die Körperwärme herabsetzt; Adler und Lipschitz¹¹²⁾, dass Pankreasextrakt die Atmung der isolierten Muskelzellen hemmt; aber Neuburg, Gottschalk und Straus¹¹³⁾, dass bei Meerschweinchen durch Zusatz von Insulin die Bildung von Acetaldehyd und der Abbau der Glukose in der Leber gesteigert wird; Ahlgren¹¹⁴⁾ fand durch Methylenblaumethode, dass Insulin die Gewebsatmung verstärkt; Buchner und Grafe¹¹⁵⁾, dass nach Warburg's Methode der Gaswechsel eines Organstückes bedeutend gesteigert wird. Aber aus meinem Experimente ergibt sich, dass Insulin auf den totalen Sauerstoffverbrauch des Organismus je nach seiner Menge verschieden wirkt. Dass Hormone auf den Zellumsatz und den totalen Gasumsatz entgegengesetzt einzuwirken vermögen, zeigt sich sowohl bei Adrenalin als auch bei Pituitrin. Aber es fragt sich, ob die Veränderungen des Gasumsatzes durch Insulin sekundär sind, wie bei Adrenalin oder Pituitrin, d. h. so, dass Insulin seine Wirkung zuerst hauptsächlich auf die Zirkulation und dann auf den Umsatz ausübt, oder ob es den Gasstoffwechsel primär beeinflusst. Zur Lösung dieser Frage muss man die Wirkung des Insulins auf das Zirkulationssystem oder dessen Zustand bei Hypoglykämie erforschen.

Klewitz¹¹⁶⁾ nimmt an, dass die Herzaktion nicht durch Zuckerkonzentration beeinflusst werde; Mann und Magath¹¹⁷⁾, v. Mering¹¹⁸⁾ und Underhill¹¹⁹⁾, dass sie bei Hypoglykämie abgeschwächt sei; Locke und Rosenheim¹²⁰⁾, dass sie durch Zusatz von Glukose zur Perfusionsflüssigkeit gebessert werde. Aber nach meinen Versuchsergebnissen ist es zweifellos, dass die Veränderung des Minutenvolums nicht durch Hypoglykämie bedingt ist, da sie der der Blutzuckerkonzentration nicht entspricht. Bei grossen Dosen Insulin werden Minutenvolum und Gasumsatz fast parallel vermindert, aber bei geringen Dosen erfolgen beide Veränderungen nicht in gleichem Masse. Das ist wohl darauf zurückzuführen, dass Insulin im ersteren Falle primär die Gewebszellen angreift, im letztern aber erst auf das Zirkulationssystem verändernd wirkt und sekundär den Gaswechsel beeinflusst.

In letzter Zeit ist von nicht wenigen Autoren die Ansicht vertreten worden, dass die Insulinwirkung ein Vagusreiz sei. Zondek¹²¹⁾ hält die Wirkung des Insulins, dass es die Schlagkurve eines isolierten Froschher-

zens verkleinerte und es weiterhin zum diastolischen Stillstand brachte, für eine Vaguswirkung. Citron¹²⁴⁾ schliesst aus starker Temperaturherabsetzung durch intravenöse Applikation von Insulin, dass es den Vagus reize; auch Garrelon und Santenoise¹²⁵⁾ haben sich dahin ausgesprochen, dass es die Erregbarkeit der Zentren des Parasympathicus steigere. Auch meine Versuche haben ergeben, dass sich die Verminderung des Gasumsatzes und Minutenvolums durch Insulin so verhält wie die Reizung des Parasympathicus durch Pilokarpin oder Cholin. (Vgl. II. Mitteilung) Daraus lässt sich auch annehmen, dass Insulin vagusreizend wirkt.

Zusammenfassung: Bei normalen Kaninchen erfahren Gasstoffwechsel und Minutenvolum bei verschiedenen Dosen Insulin verschiedene Veränderungen; beide werden durch subkutane Injektion geringer Dosen (0,2 Einheit pro kg Körpergewicht) vermehrt, durch starke Dosen (1,5 Einheiten pro kg) vermindert, und im letzteren Falle verändert sich das Minutenvolum im grossen und ganzen parallel mit dem Gasumsatz, im ersteren jenes in stärkerem Grade als dieser.

Literatur.

- (1) Fick, Verhand. d. physik. med. Gesellsch. in Würzburg, 1872, 2, 16. Zit. nach Lundsgaard, Deutsch. Arch. f. kl. Med., 1916, 118, 36.
- (2) Barcroft, The respiratory function of the blood, cambridge 1914.
- (3) Wilenko, Biochem. Zeitschr., 1912, 42, 44.
- (4) Underhill, zit. nach Wilenko, l.c.
- (5) Kanazawa, Nippon-Shokakibyō-Gakkai-Zasshi, 1922, 21, 360. (jap.)
- (6) Liebermeister, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1860, 62.
- (7) Speck, Deutsch. Arch. f. kl. Med., 1885, 37, 106.
- (8) Loewy, Pflüger's Arch., 1890, 46, 189.
- (9) Johansson, Skand. Arch. f. Physiol., 1897, 7, 123.
- (10) Voit, Zeitschr. f. Biol., 1878, 14, 57.
- (11) Rubner, Arch. f. Hygiene, 1900, 38. Zit. nach Loewy, Oppenheimer's Handb. d. Biochem. Jena 1911, Bd. IV, Th. 1, 202.
- (12) Falloise, Travaux du labor. de Frédéricq, 1901, IV, 1. Zit. nach Loewy, l.c.
- (13) Velten, Pflüger's Arch., 1880, 21, 361. Ref. in Maly, Jahresb. f. Tierchem., 1880, 382.
- (14) Quinquard, Journ. de l'anat. et la physiol., 1887, 32. Zit. nach Loewy, l.c.
- (15) Winternitz, Kl. Jahrb., 1900, 7, 299.
- (16) Winternitz und Pospischil, Blätter. f. Hydrother., 1883. Zit. nach Loewy, l.c.

- (17) Salomon, Zeitschr. f. diät. Therap., 1901, **5**. Zit. nach Loewy, l.c.
- (18) Linser und Schmidt, Deutsch. Arch. f. kl. Med., 1904, **79**, 514.
- (19) Hari, Biochem. Zeitschr., 1912, **38**, 23.
- (20) Franka, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1909, **6**, 1.
- (21) Bernstein, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1914, **15**, 86.
- (22) Luske und Riche, Arch. Int. Med., 1914, **13**, 673.
- (23) Bru, Compt. rend. soc. biol., 1922, **86**, 1068.
- (24) Marine und Lenhart, Amer. Journ. Physiol., 1920, **54**, 248.
- (25) Fuchs und Roth, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1912, **10**, 187.
- (26) Bernstein und Falta, Verhand. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1912, **29**, 536.
- (27) Sandiford, Amer. Journ. Physiol., 1920, **51**, 407.
- (28) Tompkins, Sturgis, Wearn und Sandiford, Arch. Int. Med., 1919, **24**, 247 & 269.
- (29) Arnoldi und Leschke, Zeitschr. f. kl. Med., 1921, **92**, 304.
- (30) Gradinescu, Pflüger's Arch., 1913, **152**, 187.
- (31) Aub, Foreman und Bright, Amer. Journ. Physiol., 1921, **55**, 293.
- (32) Marine und Baumann, Amer. Journ. Physiol., 1921, **57**, 135. Journ. Metabol. Res., 1922, **2**, 1.
- (33) Golyakowski, Vrach. St. Ptersburg, 1899, **20**, 1017. Zit. nach Marine und Baumann, Journ. Metabol. Res., 1922, **1**, 801.
- (34) Scott, Journ. Exp. Med., 1922, **36**, 119.
- (35) Elving und von Wendt, Skand. Arch. f. Physiol., 1907, **19**, 96.
- (36) Tigerstedt, Skand. Arch. f. Physiol., 1907, **19**, 1. Tigerstedt und Airila, ebenda, 1913, **30**, 303.
- (37) Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, **93**, 1.
- (38) Ahlgren, Kl. W., 1924, 667.
- (39) Adler und Lipschitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, **95**, 181.
- (40) Hill, Journ. Physiol., 1912, **44**, 466.
- (41) Fletcher, Journ. Physiol., 1898, **23**, 10. Ebenda, 1902, **28**, 354.
- (42) Eddy und Downs, Amer. Journ. Physiol., 1912, **56**, 188.
- (43) Barcroft und Dixon, Journ. Physiol., 1912, **56**, 188.
- (44) Rohde und Ogawa, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, **69**, 200.
- (45) Evans und Ogawa, Journ. Physiol., 1914, **47**, 446.
- (46) Barcroft und Piper, Journ. Physiol., 1912, **44**, 359.
- (47) Martin und Armitstead, Amer. Journ. Physiol., 1922, **59**, 37.
- (48) Yamakita, Tohoku Journ. Exp. Med., 1922, **3**, 497.
- (49) Freund und Marchand, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, **73**, 276.
- (50) Döblin und Fleischmann, zit. nach Toenniessen, Kl. W., 1923, 477.
- (51) Boothby und Sandiford, Americ. Journ. Physiol., 1923, **66**, 93.
- (52) Heidenhain, Pflüger's Arch., **3**, 504 & **5**, 78. Zit. nach Tangl, Pflüger's Arch., 1895, **61**, 563.
- (53) Tangl, Pflüger's Arch., 1895, **61**, 563.
- (54) Elliott, Journ. Physiol., 1905, **32**, 412.
- (55) Hartman, Americ. Journ. Physiol., 1915, **38**, 438.
- (56) Cannon und Lyman, Americ. Journ. Physiol., 1913, **31**, 371.
- (57) Ogawa, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, **29**, 363.
- (58) Biedl und Reiner, Pflüger's Arch., 1898, **73**, 385.

- (59) Oliver und Schäfer, Journ. Physiol., 1895, **17**, Proc. Physiol. Soc., ix.
- (60) Langley, Journ. Physiol., 1902-03, **27**, 237.
- (61) Salvioli und Pezzolini, Arch. ital. de biol., 1899, **38**, 386. Zit. nach Möller, Therap. Monatsheft, 1905, **19**, 547.
- (62) Boruttau, Pflüger's Arch., 1899, **78**, 97.
- (63) Kahn, Engelmann's Arch. f. Physiol., 1903, 239 u. 532. Zit. nach Möller, l.c.
- (64) Möller, Therap. Monatsheft, 1905, **19**, 547.
- (65) Romm, Pflüger's Arch., 1924, **204**, 668.
- (66) Yamakita, Tohoku Journ. Exp. Med., 1922, **3**, 567.
- (67) Grafe, Deutsch. Arch. f. kl. Med., 1921, **133**, 41.
- (68) Falta, Erkrankungen der Blutdrüsen, 1913. Zit. nach Plaut, Deutsch. med. W., 1922, 1413.
- (69) Salomon, Berl. kl. W., 1904, 630.
- (70) Magnus-Levy, Zeitschr. f. kl. Med., 1897, **33**, 267.
- (71) Zloczower, Zeitschr. f. ges. exp. Med., 1923, **37**, 68.
- (72) McKinlay, Arch. Int. Med., 1921, **28**, 703.
- (73) Snell, Ford und Rowntree, Journ. Americ. Med. Ass., 1920, **75**, 515.
- (74) Plaut, Deutsch. med. W., 1922, 1413.
- (75) Knipping, zit. nach Kestner, Verhand. d. deutsch. Gesell. f. inn. Med., 1922, **34**, 339.
- (76) Kestner, Verhand. d. Deutsch. Gesellsch. f. inn. Med., 1922, **34**, 339.
- (77) Ascher und Porges, Biochem. Zeitschr., 1912, **39**, 200.
- (78) Cushing, Journ. Americ. Med. Ass., 1909, **53**, 249.
- (79) Norboute, L'hypophyse cérébrale et sa signification pour l'organisme, St. Petersburg 1903. Zit. nach Biedl, Innere Sekretion, Berlin 1913, Bd. II, 123.
- (80) Benedict und Homans, Journ. Medical Research, 1912, **25**, 409.
- (81) Wolf und Sachs, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1910, **8**, 36.
- (82) Adler und Lipschitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, **95**, 181.
- (83) Ahlgren, Kl. W., 1924, 667.
- (84) Oliver und Schäfer, Journ. Physiol., 1895, **18**, 277.
- (85) Kepinow, Dissert. Moskau. Zit. nach Werschini, Pflüger's Arch., 1914, **155**, 1.
- (86) Einis, Biochem. Zeitschr., 1913, **52**, 96.
- (87) DuBois, Arch. Int. Med., 1916, **17**, 915.
- (88) Sturgis und Tompkins, Arch. Int. Med., 1920, **26**, 467.
- (89) Means und Aub, Arch. Int. Med., 1919, **24**, 645.
- (90) Sandiford, Americ. Journ. Physiol., 1920, **51**, 407.
- (91) Asher und Flack, Zeitschr. f. Biol., 1911, **55**, 83.
- (92) Richardson, Zeitschr. f. Biol., 1916, **67**, 57.
- (93) Eiger, Zeitschr. f. Biol., 1917, **67**, 253 & 265.
- (94) Kakehi, Zeitschr. f. Biol., 1916, **67**, 104.
- (95) Levy, Americ. Journ. Physiol., 1916, **41**, 492.
- (96) Oswald, Pflüger's Arch., 1916, **164**, 506.
- (97) Santesson, Skand. Arch. f. Physiol., 1919, **57**, 185.
- (98) Rogowith, zit. nach McKinlay, l.c.
- (99) Banting, Best, Collip, Hepburn und Mcleod, Journ. Metabol. Res., 1922, **2**, 135.

- (100) Gabbe, Kl. W., 1924, 612.
 - (101) Krogh, Deutsch. med. W., 1923, 1321.
 - (102) Laufberger, Kl. W., 1924, 264.
 - (103) Dudley, Laidlaw, Trevan und Boock, Journ. Physiol., 1923, **57**, Proc. Physiol. Soc. xlvii.
 - (104) Straub, Kl. W., 1923, 2141.
 - (105) Feyertag, Kl. W., 1924, 17.
 - (106) Fitz, Murphy und Grant, Journ. Metabol. Res., 1923, **2**, 753.
 - (107) Boothby und Wilder, Med. Clin. of North Americ. (Mayo-Clinic), 1923, **7**, 35.
 - (108) Kellaway und Hughes, Brit. Med. Journ., 1923, Nr. 3266 710.
 - (109) Lyman, Micholes und McCann, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1922-23, **20**, 485.
 - (110) Dixon, Eadie und Pember, zit. nach Mcleod, Brit. Med. Journ., 1923, Nr. 3266 170.
 - (111) Adler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, **91**, 111.
 - (112) Adler und Lipschitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, **95**, 181.
 - (113) Neuburg, Gottschalk und Straus, Deutsch. med. W., 1923, 1407.
 - (114) Ahlgren, Skand. Arch. f. Physiol., 1923, **44**, 167.
 - (115) Buchner und Grafe, Kl. W., 1923, 2320.
 - (116) Klewitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, **98**, 91.
 - (117) Mann und Magath, Americ. Journ. Physiol., 1921, **60**, 285.
 - (118) v. Mering, Zeitschr. f. kl. Med., 1888, **14**, 405.
 - (119) Underhill, Journ. Biol. Chem., 1911, **10**, 159.
 - (120) Locke und Rosenheim, Journ. Physiol., 1907-08, **36**, 205.
 - (121) Fletcher und Campbell, Journ. Metabol. Res., 1922, **2**, 637.
 - (122) Edward und Page, Americ. Journ. Physiol., 1924, **69**, 177.
 - (123) Zondek, zit. nach Citron, Kl. W., 1924, 1243.
 - (124) Citron, Kl. W., 1924, 1243.
 - (125) Garrelon und Santenoise, Compt. rend. soc. biol., 1924, **90**, 470.
-