

IV.

Aus dem Laboratorium für allgemeine und experimentelle Pathologie
an der Kaiserl. Militär-Medicinischen Akademie zu St. Petersburg.

Die Beziehungen zwischen Schild- und Keimdrüsen in Verbindung mit deren Einfluss auf den Stoffwechsel.¹⁾

Von

Prof. W. G. Korentschewsky.

Ein Zusammenhang in der Tätigkeit der Schild- und Keimdrüsen wird schon seit verhältnismässig langer Zeit angenommen. Zugunsten solch einer Wechselwirkung können folgende, z. T. allerdings noch widersprechende oder experimentell noch nicht sichergestellte Tatsachen angeführt werden.

1. Nach Tandler und Gross (1) soll Castration eine ausgesprochene Schilddrüsenatrophie hervorrufen. So fanden sie bei Autopsien von Castraten das Gewicht der Schilddrüse um 13 g herum, statt der normalen 45,8 g. In Einklang damit konnte Falta (2) in Fällen von Eunuchoidismus stets eine ausgesprochene Verkleinerung der Schilddrüse feststellen: „jedenfalls, sagt dieser Autor, trifft man stets die Angaben dass die Schilddrüse nicht durchzufühlen war, an (S. 335).“

Cecca (3) und Blair Bell (4) beobachteten eine reichlichere Colloidansammlung (Bell auch Basophilie desselben) nach Entfernung der Eierstöcke; doch während Cecca daraus den Schluss einer Hyperfunction der Schilddrüse zieht, bestreitet Bell vollständig diese Meinung und glaubt nur eine Veränderung der Schilddrüsentätigkeit überhaupt annehmen zu können. Noch verwickelter wird diese Frage durch die Beobachtung von Parhon und Goldstein, die bei einer Kranken mit mehrfachen tuberculösen Affectionen nach Castration eine etwas vergrösserte Schilddrüse fanden.

2. Nach Thyreoidektomie wird bei jungen Individuen eine Atrophie der Keimdrüsen beobachtet. Bei Erwachsenen wird ein merkbarer Einfluss in diesem Sinne nur bei langandauerndem Ausfall der Schilddrüsenfunction gefunden (v. Eiselsberg, Falta). Langhans stellte in 2 derartigen Fällen eine cystische Entartung der Eierstöcke fest. Hoffmeister fand nach Entfernung der Schilddrüse bei Tieren ebenfalls eine kleincystische Degeneration der Eierstöcke. Die Menstrualblutungen treten unregelmässig auf: bald bleiben sie ganz aus, bald werden sie äusserst profus und andauernd. Meist verschwindet die Libido sexualis. Eine interessante Beobachtung machte Halsted (10): Experimentell bestätigte er das bekannte klinische Factum, dass bei Ausfall oder Abschwächung der Schilddrüsenfunction die Conception, Schwangerschaft

1) Vorgetragen in der zweiten Section des XVII. Internationalen medicinischen Congresses zu London.

und Geburt dennoch möglich sind. Halsted bemerkte dabei, dass die Schilddrüse bei Jungen einer thyreoidektomierten Hündin compensatorisch vergrößert erschien (etwa 20mal). Augenscheinlich ersetzte die Schilddrüse der Frucht die ausgefallene Drüsenfunction der Mutter.

3. Wie nach Castration, so auch nach Thyreoidektomie kommt es zu einer Hypertrophie der Zirbeldrüse (Ponfick, Boyce und Beedles, Tizzoni und Centanni, Gley, Thaon u. a.). Sehr wenige Autoren bestreiten diese Tatsache. Die wichtigsten Einwände werden von Falta gemacht (l. c. S. 97): in hypertrophischen Zirbeldrüsen bestehen die Veränderungen in chronischer Entzündung, Colloidansammlung und -entartung der Zellen. Das alles entspricht, seiner Meinung nach, nicht einer Hyperfunction der Zirbeldrüse und zwingt zur grossen Vorsicht bezüglich der allgemein erkannten Theorie über den Ersatz der ausgefallenen Schilddrüsenfunctionen durch die Zirbeldrüse.

Man kann Falta, wie auch Bl. Bell (l. c.) darin beistimmen, dass die Colloidansammlung an sich noch keine Hyperfunction einer Drüse beweist. Aber man darf auch nicht vergessen, dass gerade bei thyreoidektomierten Tieren das anatomische Bild einiger Zirbeldrüsen-elemente ganz besonders an die Schilddrüse erinnert. Schon allein aus diesem Grunde erscheint es mir schwierig, den intimsten Zusammenhang in der Tätigkeit dieser beiden Drüsen zu bestreiten. Die unveröffentlichten und nicht näher bekannten Versuche Faltas, auf die er sich beruft und in denen er, im Gegensatz zu anderen Gelehrten, bei erwachsenen thyreoidektomierten Tieren (wie viele Tiere?) keine Hypertrophie der Zirbeldrüse fand, lassen sich auch keiner Kritik unterziehen.

Als hervorstechendstes Moment bei der Hypertrophie der Zirbeldrüse nach Castration muss man die Vermehrung der eosinophilen Zellen bezeichnen (Fichera, Cimoroni, Parhon und Goldstein u. a.).

In jedem Falle ist es für uns von Wichtigkeit, dass die Entfernung der Schild- wie auch der Keimdrüsen Veränderungen in der Zirbeldrüse, die als compensatorische Hypertrophie gedeutet werden können, nach sich zieht.

4. Iscovesco (5) untersuchte die excitierenden Eigenschaften der Lipoiden an verschiedenen Organen und teilt die ersteren in zwei grosse Gruppen: die homostimulierenden, zu welchen die Lipoiden der Keimdrüsen gehören, und die heterostimulierenden, wie z. B. jene der Schilddrüse; letztere rufen nach Einverleibung in einen Organismus unter anderem auch eine Hypertrophie der Nebennieren und der Keimdrüsen hervor.

5. Alle krankhaften Zustände, die wenigstens in der ersten Zeit ihres Verlaufes für eine Hyperfunction der Schilddrüse sprechen, weisen ebenfalls eine merkwürdige Abhängigkeit vom Geschlechtsapparat auf.

Doch ist es bei Beurteilung der Frage über die Art der Störung in der Schilddrüsensecretion bei einigen Erkrankungen derselben sehr schwierig zu entscheiden, ob wir es mit einer Hyper-, Dys- oder Hypofunction zu tun haben. Die Basedowsche Krankheit gehört gerade zu derartigen Störungen dieses Organes mit innerer Secretion. Gegenwärtig zweifelt wohl kaum jemand daran, dass in den Anfangsstadien dieser Krankheit unbedingt eine Hypersecretion der Schilddrüse angenommen werden muss.

Der weitere Verlauf zwingt dagegen zur Annahme, dass es sich eher um eine schwere Dysfunction derselben handelt [Bircher (6), Mannaberg (7), Weljaminoff (8) u. a.]. Solch eine Ansicht wird besonders durch die weiter mitzuteilenden Versuche von Lampé und Papusolu mit der Abderhaldenschen Reaction bei Basedowkranken gestützt. An dieser Stelle will ich noch auf den engen Zusammenhang zwischen Erkrankungen der Schild- und Keimdrüsen in vielen Fällen hinweisen.

In dieser Beziehung verdienen besondere Beachtung folgende Beobachtungen von Weljaminoff, die hauptsächlich an eigenem Krankmaterial gemacht wurden. Es zeigte sich, dass $\frac{2}{3}$ aller Thyreotoxikosen entweder zur Zeit der Geschlechtsreife oder nach deren Vollendung auftritt. $\frac{1}{5}$ fällt auf das vierte Decennium, wo noch Beziehungen zum Geschlechtsleben bestehen.

Die überaus grosse Häufigkeit der Schilddrüsenvergrösserung zur Zeit der Geschlechtsreife ist schon längst verzeichnet worden und wird auch gegenwärtig von verschiedener Seite bestätigt (Marthe, Müller, Vermorel, Redlich u. a.).

Weiterhin wurde festgestellt, dass (im nördlichen Russland) bei basedowkranken Mädchen im Vergleiche zu gesunden die Menses um etwa 2 Jahre früher auftreten. Dieses Factum, wie auch die vorherigen, kann in dem Sinne gedeutet werden, dass die vorzeitige Geschlechtsreife oder der Zustand verstärkter Tätigkeit der Keimdrüsen eine Hyperfunction der Schilddrüse hervorgerufen hatte oder wenigstens mit der Schilddrüsenvergrösserung in engem Zusammenhange stand.

Weljaminoff beobachtete noch bei Frauen mit Eintritt der Klimax eine besondere Art von Dysthyreose, die ihren Symptomen nach einer Hypothyreose sehr ähnlich war.

Grimsdale (11) und F. Blocq (14) fanden eine ausserordentlich günstige Beeinflussung der Basedowkrankheit durch Salpingo-Oophorektomie. Wichtige Beobachtungen derselben Art konnte Mannaberg (7) an 10 Basedowkranken machen. Von demselben Gedanken einer intimen Beziehung der Eierstöcke zur Schilddrüse ausgehend, entschloss sich dieser Autor zu dem Versuche, in den von ihm beobachteten Fällen die Röntgenbestrahlung zur Dämpfung der Keimdrüsentätigkeit heranzuziehen: das Resultat war eine ausgesprochene Besserung des Zustandes der Kranken. Das Gewicht nahm in allen Fällen von 2,3 bis 21 pCt., durchschnittlich um 11 pCt. zu. Der Exophthalmus verringerte sich mehr oder weniger in der Hälfte aller Fälle. Die Pulszahl ging zurück, z. B. bei einer Kranken von 168 auf 88 pro Minute. Die Durchfälle hörten auf und subjectiv fühlten sich alle Kranken bedeutend gebessert. Wurde aber nach erzielter Besserung noch die Röntgenbestrahlung der Schilddrüse hinzugesetzt, trat eine jähe Verschlechterung der Leiden ein.

Mannaberg spricht die sehr plausible Vermutung aus, dass sich in den Eierstöcken besondere stimulierende Stoffe bilden, die die Tätigkeit der Schilddrüse im Sinne einer Dys-Hyperfunction beeinflussen und somit die Basedowkrankheit hervorrufen.

Lampé und Papusolu (14) stellten auf Grund der Abderhaldenschen Reaction den Zusammenhang zwischen der Schilddrüsen- und

Eierstocksaffection (wie auch der Thymus) bei der Basedowkrankheit fest. Wie bekannt, hat Abderhalden gefunden, dass pathologische Organe anormale Producte ins Blut abgeben, indem diese dem Organismus fremden Stoffe die Bildung specifischer Fermente bedingen, bzw. das Blutserum solcher Kranken die Eiweissstoffe des betreffenden kranken Organes spalten soll. In 25 von Lampé und Papusolu untersuchten Fällen spaltete das Serum Basedowkranker das Schilddrüsen-eiweiss von ebenfalls Basedowkranken und in der Mehrzahl der Fälle das Eiweiss der Thymus und der Eierstöcke; viel seltener und schwächer wurde das Eiweiss normaler Schilddrüsen verdaut, mit allen anderen Organen ergab die Reaction stets ein negatives Resultat.

Diese wertvollen Ergebnisse lassen folgende Schlüsse ziehen: 1) die Basedowkrankheit wird nicht nur durch Störungen in der Schilddrüsen-tätigkeit, sondern auch durch jene der Eierstöcke und des Thymus hervorgerufen; 2) die Störungen in der Schilddrüsenfunction bei der Basedowkrankheit bestehen hauptsächlich in der Bildung anormaler Secrete, da die Reaction einen starken und stets constanten Ausschlag nur mit Schilddrüsen-eiweiss Basedowkranker gab, d. h. wir haben es bei der Basedowkrankheit hauptsächlich mit einer Dysfunction der Schilddrüse und nicht mit einer Hyperfunction zu tun.

Baruch (13) besteht auf Grund seiner Beobachtungen an castrirten Frauen ebenfalls auf dem Synergismus der Schild- und Keimdrüsen. Er konnte klinisch nach Castration stets eine Atrophie der Schilddrüse und, als Folge derselben, Symptome eines „myxoedème fruste d'Hertoghe“ verzeichnen: Kalte, cyanotische Extremitäten; rheumatoide Schmerzen und Krachen in den Gelenken, oft in Verbindung mit Oedemen; Schlaflosigkeit; Frostgefühl; Gedächtnisschwäche; depressive Gemüthszustände, die sich bis zur Melancholie steigerten; allgemeine Schwäche, die zu Bettlägerigkeit führte. Ein Fall des Autors legt beredtes Zeugnis für seine Ausführungen ab: nach Castration (wegen einer Salpingo metritis) traten all die obengenannten Erscheinungen auf; sie gaben einer Kur mit Eierstockpräparaten nicht nach. Die Behandlung ausschliesslich mit Schilddrüsenextract brachte auch keinen Nutzen. Dagegen führte die combinirte Behandlung mit Eierstock-(Corpus luteum)Schilddrüsenpräparaten zu einer schnellen, ausgesprochenen und dauernden Besserung — doch unter der Bedingung ständigen Gebrauches der genannten Präparate. Auf Grund solcher Beobachtungen glaubt Baruch im Thyreoidin einen Activator für die Hormone der Keimdrüsen sehen zu dürfen.

6. Die synergische Tätigkeit der Keim- und Schilddrüsen kommt auch hinsichtlich des Kalk- und Phosphorstoffwechsels im Organismus zum Ausdruck. Falta, Bolaffio und Tedesca, Curatulo und Tarulli, Neumann und Vas, Pinzani, Mathes stellten in ihren Versuchen eine verringerte Ausscheidung aus dem Organismus von Ca und P nach Castration, wie auch nach Thyreoidektomie fest. Im Gegensatz hierzu verstärkt eine erhöhte Tätigkeit dieser Drüsen die Kalk- und Phosphorausscheidung. Man muss aber zufügen, dass nicht alle Autoren gleicher Meinung sind von dem Einfluss dieser Drüsen auf den P- und Ca-Stoffwechsel (Parhon, Papinian und Goldstein, Schulz und Falk).

7. Man muss annehmen, dass die Schild- und Keimdrüsen auch auf den allgemeinen Stoffwechsel synergisch einwirken. Dafür würde auf Grund literarischer Angaben die so häufig nach Thyreoidektomie wie Castration beobachtete Fettsucht sprechen. Directe entscheidende Untersuchungen über den Stoffwechsel sind bis jetzt nur wenige ausgeführt worden, die widersprechenden Resultate derselben erlauben aber keinerlei bindende Schlüsse.

Die Gegenüberstellung und Durchsicht all der oben angeführten Angaben spricht für das unbedingte Vorhandensein eines Zusammenhanges zwischen der Schild- und Keimdrüse. Doch bleibt die Frage offen, welcher Art dieser Zusammenhang sei.

Falta, Eppinger und Rudinger, mit ihnen auch die Mehrzahl anderer Autoren betrachten die zwei Organe mit innerer Secretion als Antagonisten. Die Wiener Schule begründet ihre Ansicht durch den oben citierten Fall der Schilddrüsenvergrößerung von Parhon und Goldstein, wie durch die von Cecca beobachtete Colloidansammlung in der Schilddrüse nach Castration. Doch habe ich schon darauf hingewiesen, dass der einzelne Fall von Parhon und Goldstein eine Combination mehrerer Erkrankungen darstellt, während die Colloidansammlung in der Schilddrüse an sich noch lange nicht für eine Verstärkung der Function spricht (man denke nur an den endemischen Kropf). Ebenso wenig Beachtung als weiterer Beweisgrund verdient der Hinweis auf die Keimdrüsenatrophie bei Kranken, die an weit vorgeschrittenen schweren Basedowformen zugrunde gingen: die Mehrzahl der Gelehrten ist heutzutage darin einig, dass in diesem Stadium der Basedowkrankheit eine schwere Dysfunction der Schilddrüse, weniger eine Hyperfunction derselben vorliegt.

Weiterhin, wenn die Keimdrüsen die Schilddrüsenfunction unterdrücken sollten und umgekehrt, so bliebe z. B. folgende Tatsache unerklärt, dass die Entfernung der Keimdrüsen und somit die Vernichtung ihres hemmenden Einflusses auf die Schilddrüse zur Fettsucht, d. h. zur Verzögerung des Stoffwechsels führt. In diesem Falle müsste sich die Schilddrüsentätigkeit verstärken, der Stoffwechsel intensiver werden und, als Folge davon, eine Abmagerung statt der Fettsucht zutage treten.

Wie soll man die Fettsucht auch nach Thyreoidektomie erklären? Wie die genauen Beobachtungen Tandlers und Gross' deuten, die eine Schilddrüsenatrophie bei Castration und Keimdrüsenatrophie, wie deren Functionsausfall bei Menschen und Tieren nach Schilddrüsenverlust oder bei Myxödemkranken fanden? Wie endlich lassen sich die Beobachtungen (siehe weiter oben Weljaminoff u. a.), die neben einer Verstärkung der Keimdrüsenfunction auch eine solche der Schilddrüsentätigkeit feststellten, erklären?

Warum besserten sich bei Reduction der Keimdrüsentätigkeit in den Fällen Mannabergs und Grimsdales jene Symptome der Basedowkrankheit, die gerade für eine Hyperfunction der Schilddrüse sprachen? Weshalb wirken die Schild- und Keimdrüsen in einem und demselben Sinne auf die Zirbeldrüse, den P- und Ca-Stoffwechsel und, wie wir weiter unten sehen werden, auf den Eiweissstoffwechsel ein?

Es scheint mir auf Grund all dieser Thatsachen eine andere Theorie den Vorzug zu verdienen, die einen gegenseitig anregenden Einfluss dieser beiden Drüsen mit innerer Secretion annimmt und deren Hormone als synergisch wirkend anerkennt. Doch ist es zweifellos, dass ein endgültiges Urteil erst auf weiteren und zwar methodisch ganz exakten Versuchen begründet werden kann.

Dieser Frage über die Wechselwirkung der Schild- und Keimdrüsen nachgehend, erblickte ich die erste Aufgabe in der Feststellung des Einflusses von Keimdrüsenentfernung auf den Bau der Schilddrüse. Die Versuche, die zu diesem Zwecke in meinem Laboratorium angestellt wurden, sind noch nicht abgeschlossen. Dennoch geht aus den Untersuchungen von Dr. Mershejewsky an 50 Tieren so viel hervor, dass bei kastrierten Stieren und Hengsten das mittlere Schilddrüsengewicht etwa die $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ jenes normaler Tiere ausmacht, wodurch die Angaben Tandler und Gross' über castrierte Menschen, wie die Beobachtungen Faltas an Eunuchoiden vollständig bestätigt werden.

Als Kernfrage für das Verständnis der Bedeutung der Keimdrüsen in der allgemeinen Oekonomie des Organismus erscheint das Factum ihres Einflusses auf den Stoffwechsel. Ein derartiger Einfluss wurde schon längst auf Grund von Beobachtungen von sehr häufig bei Castraten auftretender Fettsucht angenommen. Was die direct hierher gehörenden Experimente anbetrifft, so erscheinen dieselben der Zahl nach ungenügend, der Methodik nach oft wenig exakt und deswegen widersprechend.

So bestreitet Lühje (15) auf Grund seiner Versuche an einer castrierten Hündin und einem castrierten Hunde den Einfluss der Keimdrüsen auf den Stoffwechsel. Doch müssen gegen diese Arbeit sehr ernste Einwände gemacht werden: 1. als Controlle dienten ihm zwei andere Tiere, wenn auch von demselben Wurf, so doch individuell von den Versuchstieren verschiedene; dagegen erhellt aus den Versuchen des Autors selbst die grosse Bedeutung der Individualität für den Stoffwechsel; 2. die Tiere Lühjes befanden sich im Wachstum und frassen sehr ungleichmässig wegen Appetitmangels nach der Castration.

Diese Versuchsfehler nehmen den Angaben Lühjes jede Beweiskraft.

Curatulo u. Tarulli (16), Pächtner (17), Loewy u. Richter (18, 19) beobachteten nach Castration Verminderung des Stoffwechsels. Letztere Autoren fanden bei einer Hündin und einem Hunde den Stoffwechsel um 10—20 pCt. vermindert, indem dieser Zustand mehr als zwei Jahre anhielt. Poppel (20) beobachtete bei fünf Kaninchenweibchen Schwankungen des Gaswechsels im Sinne einer Zu-, wie auch Abnahme. Während die Versuche Loewys und Richters methodisch exakt anerkannt werden müssen, trifft das aber bei Poppel nicht zu. Die Kaninchenweibchen befanden sich in der Periode der Lactation und die Mengen des verzehrten Futters schwankten deshalb je nach dem Appetit in weitem Masse. Wasser bekamen die Tiere ad libitum. Auch wurde die wechselnde Menge der aufgenommenen Kohlehydrate und Fette nicht berechnet, während doch ihre Bedeutung für die Intensität und den Charakter des Stoffwechsels zweifellos sehr gross ist.

Zuntz (21) beobachtete an vier castrierten Frauen keinerlei Veränderungen im Stoffwechsel oder nur geringe Verminderung im Vergleich mit den Durchschnittszahlen anderer Menschen.

Die Angaben über den Einfluss der Castration auf den Stickstoffwechsel sind ebenfalls sehr widersprechend, wofür letzterer Umstand in ähnlichen Versuchsfehlern wie jene von Lühje und Poppel eine genügende Erklärung findet. Ausserdem kommt in den übrigen Fällen die zu kurze Beobachtungszeit nach der Castration in Betracht [Schulz und Falck (22), Neumann und Vas (23)].

Lühje, Mossé und Oulié (24), Curatulo und Tarulli (16), Schulz und Falk fanden keinerlei merkliche Veränderungen im Eiweisszerfall nach Castration.

Repreff (25), Poppel (20), Neumann und Vas stellten eine geringe oder mässige Erhöhung des Stickstoffwechsels fest, wogegen Pinzani (29), Pelikan (27), Kostjurin (28) eine entsprechende Verminderung fanden.

Die Unbestimmtheit der bisherigen Versuchsergebnisse forderte zu neuen Untersuchungen, die an dem von mir geleiteten Laboratorium ausgeführt wurden, auf. In dieser Richtung wurden von Shebuneff, Kusnezoff und Schneider an fünf Hunden und vier Kaninchen Experimente von der Dauer von 170—230 Tagen post Castrationem angestellt. Wie in diesen Versuchen, so auch in den später zu erwähnenden anderer meiner Mitarbeiter bestand die Untersuchungsmethodik des Gas- und Stickstoffwechsels kurz in Folgendem:

Das zum Versuche bestimmte Tier wurde durch andauernd gleichmässige Fütterung in den Zustand eines stabilen Gleichgewichtes versetzt. Sollte der Stoffwechsel am hungernden Tiere untersucht werden, so wurde dasselbe einer vollen Hungerkur unterworfen. Vom vierten Hungertage angefangen, wurde im Laufe von zwei bis drei Tagen nacheinander beim betreffenden Tiere der Stoffwechsel bestimmt. Dann wurde das Tier wieder aufgefüttert. Die gewonnenen Werte dienten des weiteren als normaler Massstab beim Vergleiche mit den Stoffwechselwerten, welche auf dieselbe Weise nach verschiedenen pathologischen Eingriffen erhalten wurden.

Alle Hunde bekamen im Laufe der ganzen Versuchszeit stets dieselben, für jedes Tier genau bestimmten Mengen Pferdefleisch und -fett. Die mehrfach wiederholten Analysen des Fleisches und Fettes ergaben stets nur geringe Schwankungen im Stickstoffgehalt dieses Nahrungsmittels. Ausser den Stickstoffbestimmungen der einzuführenden Nahrung wurde auch der Stickstoff des Harnes und auch jener der Excremente untersucht. Die Stickstoffmenge in den Excrementen pro 24 Stunden schwankte bei den Hunden ebenfalls in sehr geringen Mengen und betrug etwa 0,3—0,4 g. Da die geringen Stickstoffschwankungen der stets gleichen Nahrungsmenge wie auch der Excremente in keiner Hinsicht das Urteil über den Stickstoffwechsel auf Grund der grossen Stickstoffausschläge des Harns beeinflussten, beschränke ich mich in den weiteren Tabellen nur auf die Zahlen des Stickstoffes im Harn. Getrennt davon sollen aber nach jeder grossen Versuchsreihe die Durchschnittswerte für den

gesamten Stickstoffwechsel, d. h. die Differenzen zwischen dem mit der Nahrung eingeführten und dem durch Urin und Excremente ausgeschiedenen Stickstoff, angegeben werden.

Ebenso wie bei den Stoffwechseluntersuchungen an Hungertieren wurden auch bei genährten Tieren vor jeglichem pathologischen Eingriffe die Normalwerte für den Stoffwechsel an demselben Tiere (meist im Laufe von drei Tagen) festgestellt. Alle Versuche an Kaninchen wurden an hungernden Tieren ausgeführt. Der Stickstoff wurde nach Kjehldal für 24 Stunden bestimmt. Vor Beginn des Versuches wie auch nach dessen Schluss wurde die Harnblase katheterisiert und danach mit warmer physiologischer NaCl-Lösung ausgewaschen (um event. Urinreste, die an der Blasenwand haften könnten, zu entfernen).

Der Gaswechsel wurde nach der Methode von Prof. W. W. Paschutin untersucht. Die Tiere verblieben in dem Apparate für Gaswechseluntersuchungen 23 Stunden. Im Laufe der 24. Stunde wurde die Reinigung des Apparates, das Aufwiegen und das Auswechseln der H_2SO_4 - und KHO-Behälter, die Temperaturmessung und, wenn nötig, die Fütterung der Hunde, event. die Katheterisation vorgenommen. Der grösseren Genauigkeit halber wurden die Kaninchen zusammen mit dem hermetisch für diese Zeit verschlossenen Apparat auf einer grossen chemischen Wage (Präcision bei 0,03 g) aufgewogen. Auf derselben Wage wurde auch das Gewicht der obengenannten Behälter zum Auffangen der Kohlensäure und des Wassers bestimmt.

Alle Operationen wurden aseptisch ausgeführt, die Wunde mit Jodcollodium bestrichen. Wenn der Hund die Wunde nicht mit der Pfote aufkratzte, was sehr selten geschah, wurde stets prima intentio erzielt.

Nach diesen methodologischen Auseinandersetzungen gehe ich zu den Versuchsergebnissen der in meinem Laboratorium über den Einfluss der Castration auf erwachsene Tiere angestellten Untersuchungen über. Die Resultate habe ich in folgenden drei Tabellen I, II und III zusammengestellt.

Tabelle I.

Der Einfluss der Castration auf den Stoffwechsel bei Hunden (Hungerregime).

Nummer der Hunde	Geschlecht	An welchem Tage nach d. Operation began der Versuch	Zu- und Abnahme in pCt. (pro Kilo) im Vergleiche mit Normalwerten					Durchschnitts- gewicht	
			N	H ₂ O	CO ₂	O ₂			
1	m	8	— 27,7	— 1,3	— 2,8	+ 0,1	+ 9,6	}	Einfluss der Castration nach 4—16 Tagen
2	m	8	— 11,9	+ 23,6	+ 40,1	+ 36,8	— 1,2		
3	w	16	— 19,8	— 6,2	— 2,3	— 8,3	+ 11,8		
Durchschnittswerte:			— 19,8	+ 5,4	+ 11,7	+ 9,5	+ 6,7		
1	m	68	— 42,4	— 22,1	— 3,5	— 3,2	+ 24,6	}	Einfluss der Castration nach 68—137 Tagen
2	m	68	— 46,5	+ 8,4	+ 12,8	+ 13,0	+ 12,1		
3	w	137	— 9,5	+ 50,8	+ 14,9	+ 30,9	+ 15,9		
Durchschnittswerte:			— 32,8	+ 12,4	+ 8,1	+ 13,6	+ 17,5		
1	m	171	— 26,2	+ 19,5	— 2,9	— 0,8	+ 15,1	}	Einfluss der Castration nach 171—231 Tagen
2	m	171	— 29,8	+ 29,4	— 3,1	+ 2,3	+ 12,6		
3	w	231	— 75,9	+ 11,4	— 14,5	— 14,1	+ 22,5		
Durchschnittswerte:			— 44	+ 20,1	— 6,8	— 4,2	+ 16,7		

Tabelle II.

Der Einfluss der Castration auf den Stoffwechsel bei Hunden (bei Ernährung).

Nummer der Hunde	Geschlecht	An welchem Tage nach d. Operation begann der Versuch	Zu- und Abnahme in pCt. (pro Kilo) im Vergleiche mit Normalwerten				Durchschnitts- gewicht	
			N	H ₂ O	CO ₂	O ₂		
1	m	5	— 2,8	— 23,1	— 0,9	— 16,0	+ 3,7	} Einfluss der Castration nach 3—5 Tagen
2	m	5	+ 0,3	+ 2,9	+ 6,4	+ 8,8	— 1,8	
3	m	3	— 11,2	— 6,1	— 1,8	— 1,0	+ 4,1	
Durchschnittswerte:			— 4,6	— 8,7	+ 1,2	— 2,7	+ 2,0	
1	m	53	— 32,1	— 40,9	— 20,1	— 25,6	+ 21,1	} Einfluss der Castration nach 53—72 Tagen
2	m	53	— 19,4	+ 7,8	— 3,8	+ 3,3	+ 10,0	
3g	m	72	— 15,3	— 30,6	— 18,6	— 21,3	+ 22,3	
9	m	55	— 28,8	— 25,1	— 25,2	— 24,1	+ 26,2	
Durchschnittswerte:			— 23,6	— 22,2	— 16,9	— 16,9	+ 19,9	
3g	m	98	— 15,0	— 32,7	— 42,0	— 44,0	+ 28,8	} Einfluss der Castration nach 98—228 Tagen
3g	m	149	— 9,1	— 12,7	— 26,9	— 22,9	+ 25,9	
9	m	228	— 16,1	+ 18,5	— 18,2	— 14,7	+ 49,8	
Durchschnittswerte:			— 12,6	+ 2,9	— 22,6	— 18,8	+ 37,9	

Tabelle III.

Der Einfluss der Castration auf den Stoffwechsel bei Kaninchen (Hungerregime).

Nummer d. Kaninchen	Geschlecht	An welchem Tage nach d. Operation begann der Versuch	Zu- und Abnahme in pCt. (pro Kilo) im Vergleiche mit Normalwerten				Durchschnitts- gewicht	
			N	H ₂ O	CO ₂	O ₂		
5	m	4	— 30,6	+ 54,1	+ 7,1	+ 9,6	+ 1,1	} Einfluss der Castration nach 4—16 Tagen
7	m	4	— 17,3	— 2,5	— 6,0	— 4,3	— 2,1	
14	m	4	— 12,5	— 12,8	— 1,6	— 1,9	— 6,5	
20	m	16	— 7,3	+ 57,1	— 9,5	— 7,8	— 2,9	
Durchschnittswerte:			— 16,9	+ 24	— 2,5	— 1,1	— 2,6	
5	m	57	— 55,7	+ 109,0	+ 9,7	+ 11,4	+ 1,1	} Einfluss der Castration nach 54—60 Tagen
7	m	61	— 41,5	+ 5,9	— 14,0	— 12,6	+ 6,0	
14	m	54	— 49,5	— 7,1	— 9,4	— 6,2	+ 2,4	
20	m	60	— 38,2	+ 55,4	— 39,5	— 37,7	— 0,3	
Durchschnittswerte:			— 46,2	+ 40,8	— 13,3	— 11,3	+ 2,3	
7	m	248	— 52,6	— 9,5	— 13,5	— 9,6	+ 24,8	} Einfluss der Castration nach 248—264 Tagen
20	m	264	— 41,4	+ 26,3	— 5,1	+ 7,0	+ 30,9	
Durchschnittswerte:			— 47,0	+ 8,4	— 9,3	— 1,3	+ 27,9	

Bei Betrachtung dieser Tabellen tritt vor allen Dingen ein höchst bedeutungsvolles Factum klar zutage: unter dem Einflusse der Castration fällt der Eiweissabbau im Organismus sehr bedeutend. Meistens wird diese Erscheinung schon in der ersten Woche post castrationem beobachtet und die Minimalwerte werden scheinbar nach ungefähr zwei Monaten erreicht. Danach, was häufiger vorkommen mag, hebt sich der Eiweissverbrauch um wenig, wenngleich er hinter der Norm dauernd zurückbleibt (siehe die Veränderungen des Stickstoffwechsels in Tabelle I bei den Hunden Nr. 1 und 2, in Tabelle II bei den Hunden

Nr. 3 und 9). In den selteneren Fällen (siehe Tabelle I—III) wird ein fortgesetzter Abfall des Stickstoffwechsels, allerdings in unbedeutendem Masse, beobachtet. Nur bei einer Hündin, Nr. 3, (Hungerkur) konnte auch nach zwei und sogar drei bis vier Monaten keine merkliche Reduction des Eiweissverbrauches festgestellt werden; dafür trat derselbe aber in ausgedehntem Masse (um 75,9 pCt. im Vergleiche zu den Normalwerten beim Hungerregime) nach etwa sieben bis acht Monaten ein.

Weiterhin geht aus den erhaltenen Zahlen hervor, dass die Oekonomie im Eiweissverbrauch zur Zeit des Hungerns viel ausgesprochenener ist. Man vergleiche z. B. in den Tabellen I und II die Stickstoffwechselwerte bei den Hunden Nr. 1 und 2, bei denen nach Bestimmung des Stoffwechsels während der Ernährung sogleich nachher der Stoffwechsel während des Hungerns untersucht wurde.

	Hungerregime		Ernährung		
	Hund 1	Hund 2	Hund 1	Hund 2	
N-Ausscheidung	— 27,7	— 11,9	— 2,8	+ 0,3	1. Woche p. Castrationem.
do.	— 42,4	— 46,5	— 32,1	— 19,4	9.—10. Woche p. Castrationem

Die Tatsache, dass während des Hungerns der Organismus viel behutsamer als bei der Ernährung sein Eiweiss verausgabt, gilt als Gesetz auch für normale Tiere. Ist aber der Eiweissverbrauch nach Castration während des Hungerns bedeutend stärker herabgesetzt, so muss man den wahrscheinlichen Grund hierzu in der Fettsucht der castrierten Tiere suchen. Wie bekannt, werden in Gegenwart von reichlichen Fettlagern im Organismus während des Hungerns von allen Nahrungsvorräten vor allen Dingen die stickstofffreien Stoffe bzw. die Fette in Angriff genommen. Ist diese Vermutung richtig, so müssen wir in den Schwankungen des Gaswechsels eine Unterstützung für dieselbe finden.

Tatsächlich wächst nun nach Castration bei hungernden Hunden und Kaninchen (siehe Tabelle I und III) der Gaswechsel an, oder wenn er auch fällt, so geschieht das im Vergleiche zu der häufig enormen Reduction des Eiweissverbrauches in nur mässigen Grenzen.

Diese Discrepanz in den Veränderungen des Gas- und Stickstoffwechsels spricht eben in beredter Weise für einen energischen Verbrauch beim Hungern von stickstofffreien Stoffen bzw. Fetten und Kohlenhydraten. Somit gibt der Hungerstoffwechsel an sich schon indirecte Hinweise auf eine Fettablagerung bei Castraten. Tatsächlich konnte durch die Gewichtszunahme der Tiere nach Castration, wie durch die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Sectionen das Factum der Fettanreicherung bei Castraten schon endgültig bestätigt werden — doch unter dem Vorbehalt, dass ein Teil der Gewichtszunahme bei Castraten immerhin auf Kosten des abgelegten Eiweisses kommt. Denn unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Gegenüberstellung der einzuführenden und der mit Urin und Excrementen ausgeschiedenen Stickstoffmengen letztere im Organismus bis zu 1 g über die Norm hinaus zurückgehalten werden konnte. Zum Beispiel beim Hunde Nr. 9 (Tabelle II)

55 Tage nach der Castration wurden 9,150 g N eingeführt; 8,198 g wurden ausgeschieden mit Urin und Fäces, also 0,952 g abgelegt, pro Kilo — 0,1 g¹⁾.

Um noch den Ursprung des Fettes bei Castraten zu eruieren, kann man als sehr wahrscheinliche Quelle desselben das abgelagerte Eiweiss betrachten, denn der unbeständige und im Verhältnis zum reducierten Stickstoffwechsel geringe Abfall des Gaswechsels braucht nicht immer mit einer verminderten Oxydation der Fette und Kohlenhydrate im Zusammenhang zu stehen.

Uebrigens zeigte eine deutliche Reduction im Verbrauche stickstofffreier Stoffe der Hund Nr. 3 (siehe Tabelle II), bei dem 98 Tage post castrationem neben unverändertem Eiweissverbrauch der Gaswechsel stark abfiel; nach 228 Tagen nahm der Stickstoffwechsel sogar zu (von — 15 auf — 9,1 pCt.), während der Gaswechsel zwar auch anstieg, jedoch im Verhältnis zu den Werten 53 Tage post castrationem auf niedrigen Zahlen stehen blieb.

Zur endgültigen Entscheidung der Frage über den Verbrauch stickstofffreier Substanzen muss man genaue Zahlen über den Kohlenstoff in Harn und Excrementen besitzen; daher können die obenstehenden Ueberlegungen bloss als Vermutungen angesehen werden.

Noch auf einem Punkte muss ich aber stehen bleiben; es sind genaue Beobachtungen bekannt, die ausser fetten Castraten auch noch die Existenz von mageren feststellen. Das Fehlen von Fettsucht nach Castration ist wie an Menschen, so auch an Tieren vermerkt werden (Lüthje, Burchardt, Biedl, Tandler und Gross).

Die in meinem Laboratorium ausgeführten Untersuchungen haben aber mit Sicherheit den directen specifischen Einfluss der Keimdrüsenhormone ausschliesslich auf den Eiweissstoffwechsel bewiesen. Der Fettstoffwechsel nach Castration wird nur indirect berührt, indem folgende Möglichkeiten im Auge zu behalten sind: 1. Der Ueberschuss an Eiweissstoffen verhilft zur Fettbildung; 2. die nach Castration auftretenden Charakterveränderungen, wie Faulheit, Schläffheit können an sich durch verminderte physische und psychische Tätigkeit des Organismus zur Fettsucht führen; 3. müssen die rein individuellen Unterschiede in der Function jener Drüsen mit innerer Secretion, die den stickstofffreien Stoffwechsel regulieren (Nebenniere, Pankreas und andere) mitberücksichtigt werden.

Von diesem Standpunkte aus wird die Möglichkeit verschiedentlicher Schwankungen im stickstofffreien Stoffwechsel bzw. die Möglichkeit des Auftretens von Fettsucht oder des Fehlens derselben nach Castration dem Verständnis näher gebracht.

Somit kann man schon auf Grund unserer exakt ausgeführten Experimente an castrirten Tieren mit grosser Wahrscheinlichkeit den Schluss ziehen, dass die Testikel wie Eierstöcke stimulierende und den Eiweissabbau im Organismus regulierende Hormone ausarbeiten.

1) Alle Zahlen sind Durchschnittswerte aus 3 Tagen.

Entspricht diese Voraussetzung der Wirklichkeit, so müssen Versuche entgegengesetzter Richtung, d. h. mit Einverleibung von Keimdrüsenhormonen zu einem erhöhten Eiweisszerfall führen.

Löwy und Richter haben durch ihre Versuche gezeigt, dass Gaben von Keimdrüsentabletten per os den Stoffwechsel bei Castraten sogar um 30—50 pCt. über die Norm hinaus erhöhen können. Dagegen üben die Keimdrüsenhormone auf normale Tiere keinerlei Wirkung aus. Beloff (29) hat mehrfache Versuche über den Einfluss von Extracten aus eigentlichem Eierstockgewebe (Proprovariin) und aus Corpus luteum (Ovariolutein), bereitet von der Firma A. Poehl, angestellt. Doch sind diese interessanten Experimente in mancher Hinsicht nicht einwandfrei: 1. Will man die Wirkung eines chemisch nicht näher bekannten Hormons bestimmen, so darf man dazu keinesfalls Mittel, deren Zubereitung (Secret der Firma) und Bestandteile unbekannt sind, benutzen; die Art der Zubereitung, wie auch der übliche Zusatz von verschiedenen Antiseptica kann an sich schon die Hormonwirkung vollkommen verändern oder sogar zerstören; 2. Beloff begnügte sich mit sehr kurzen 2—3—4 stündigen Versuchen (nach Paschutin) an kleinen, gut genährten Tieren, deren Nahrungsaufnahmen zeitlich und auch quantitativ nicht näher bestimmt wurden.

Der Stoffwechsel bei kleinen Tieren ist im Laufe des Tages sehr grossen Schwankungen infolge verschiedener Bedingungen, hauptsächlich des Ruhe- und Bewegungszustandes wie auch der Verdauung unterworfen. Ist dazu die Nahrungsmenge und -zeit unbekannt, so können die Fehlerquellen noch bedeutend grösser sein. Dadurch lassen sich bei Beloff schon die Schwankungen der an Nachbartagen gewonnenen Normalwerte des Stoffwechsels im Rahmen von ca. 27 und mehr Procenten erklären. Bei Differenzen von mehr als 100 pCt. Durchschnittszahlen herauszurechnen, wie das Beloff tut, ist wohl kaum angingig.

Die Schlussfolgerungen, zu denen Beloff kam, sind folgende:

1. Proprovariin bewirkt eine allgemeine Zunahme des Gaswechsels.
2. Ovariolutein setzt die Sauerstoffaufnahme und die Wasserausscheidung herab. Die Kohlensäureausscheidung steigt und fällt ohne Gesetzmässigkeit.

In jüngster Zeit hat Th. Sack (30) seine Untersuchungen an Ratten, denen er subcutan Extracte aus dem Corpus luteum einführte, veröffentlicht. Es wurde der mit der Nahrung einzuführende und der mit Harn und Excrementen ausgeschiedene Stickstoff bestimmt. Die Ratten erhielten nach Belieben zu fressen und befanden sich im Stadium des Wachstums. Letzterer Umstand erscheint wichtig, da Sack seine Versuche auf längere Zeit, bis 6 Wochen, in deren Verlaufe die Ratten bedeutend an Gewicht zunehmen konnten, ausdehnte. Der Einfluss der Corpus luteum-Extracte äusserte sich in vermehrter Eiweissablagerung nur bei Weibchen und nicht bei Männchen. Bei mikroskopischer Untersuchung der Organe fand Sack eine Vergrösserung der Brustdrüsen und der Gebärmutter, weswegen er einen Verbrauch des abgelagerten Eiweisses zum Zwecke verstärkten Wachstums der obengenannten Organe annahm.

Ich bat Dr. Kusnezow, in meinem Laboratorium den Einfluss der Keimdrüsenemulsion nachzuprüfen. Um die Hormone in keiner Weise zu alterieren und auch die Wirkung einer fremdartigen Substanz auszuschliessen, wurde die zu injizierende Emulsion jedesmal frisch aus einem ganzen Ovarium oder $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ Testikel eines eben getöteten Hundes bereitet und ebenfalls Hunden subcutan einverleibt¹⁾. Die Versuche wurden an 8 Hunden unternommen. Es zeigte sich, dass bei männlichen Castraten die Testikelemulsion nur den Stickstoffwechsel durchschnittlich um 16,03 pCt. erhöhte.

Die Eierstocksemulsion rief bei castrierten Hündinnen durchschnittlich eine Erhöhung des Stickstoffwechsels um 35,6 pCt. hervor. Der Gaswechsel zeigte keinerlei Veränderungen. Nicht castrierte Tiere reagierten in keinerlei merklicher Weise auf die Einführung von Keimdrüsenemulsion in solchen Dosen.

Somit führten auch diese Versuche die Eigenschaft der Hormone, nur den Eiweissabbau anzuregen, deutlich vor Augen, während der Gaswechsel bzw. der Abbau stickstofffreier Substanzen in merklicher Weise nicht beeinflusst wurde.

Die von Löwy und Richter und von uns festgestellte Tatsache der ausschliesslichen Wirkung der Geschlechtshormone nur auf castrierte Tiere bleibt bis jetzt noch rätselhaft. Zur Klärung dieser Frage sind in meinem Laboratorium schon entsprechende Experimente angestellt worden, doch bleiben die Resultate derselben noch abzuwarten.

Die bisherigen Versuchsergebnisse erlauben mir aber in jedem Falle den kategorischen Schluss zu ziehen, dass die Keimdrüsen ein spezifisches, den Stoffwechsel des Eiweisses anregendes Hormon ausscheiden.

Um nun zur Frage über den Einfluss der Schilddrüse auf den Stoffwechsel überzugehen, will ich vorerst auf die recht grosse Zahl hierher gehörender Untersuchungen hinweisen.

Heutzutage kann es experimentell und klinisch als sicher festgestellt gelten, dass die Schilddrüsenpräparate den Stickstoffwechsel bedeutend verstärken und, scheinbar, auch den Gaswechsel in diesem Sinne beeinflussen.

Andersson und Bergmann (31) haben übrigens darauf hingewiesen, dass der erhöhte Gaswechsel von dem erregenden Einfluss der Schilddrüsenpräparate auf den psychischen und physischen Zustand des Organismus abhängen kann.

Die Frage über den Einfluss der Thyreoidektomie auf den Stoffwechsel ist eigentlich noch wenig geklärt, da viele Forscher bei vorzunehmender Thyreoidektomie die Gland. parathyreoideae nicht beachteten und dieselben mitentfernten. Die Entfernung der Parathyreoideae wirkt aber stets in starkem Masse im Sinne eines erhöhten Stoffwechsels. Die Untersuchungen von Rowinsky an 2 Hunden haben dazu noch gezeigt, dass eine solche Stoffwechselerhöhung sogar in Fällen latenter Tetanie,

1) Mit der Emulsion wurden nicht mehr als einige Centigramm N eingeführt.

die ohne Krämpfe und ohne manifeste Tetaniemerkmale einhergehen kann, stattfindet.

Von den Autoren, die bei Thyreoidektomien mit besonderer Sorgfalt auf das Zurücklassen genügender Quantitäten Parathyreoideagewebes achteten, müssen vor allen Dingen Falta, Eppinger und Rudinger (32—34) genannt werden. Leider diente aber als Controlle nicht der normale Stoffwechsel, der an demselben Tiere vor der Operation festgestellt worden war, sondern es wurden zu diesem Zwecke die Durchschnittswerte für den Stoffwechsel anderer normaler Hunde herangezogen. Die Untersuchungen wurden zudem nur bald nach der Operation vorgenommen und es wurde dabei nur der Stickstoffwechsel studiert.

Es zeigte sich, dass im Vergleich zu den normalen Tieren der Eiweissverbrauch bei thyreoidektomierten Hunden um ein Drittel, manchmal sogar um die Hälfte vermindert war.

Juschtschenko (35) fand, dass die Oxydationsprocesse im Organismus thyreoidektomierter Kaninchen reduciert sind, weil erstens einverleibtes Phenol schlechter als in der Norm oxydiert wird, und zweitens Untersuchungen des Gaswechsels zu demselben Schlusse führten.

Von allen Gaswechselversuchen besitzt die grösste Beweiskraft jener, wo nach Entfernung der Schilddrüse keine Tetanie auftrat und folglich ein Einfluss wegen Functionsausfalls der Epithelkörperchen ausgeschlossen werden konnte. In Anbetracht der Bedeutung dieses Versuchs (Nr. 19) führe ich hier die diesbezüglichen Zahlen an:

		CO ₂	O ₂	Atmungskoeffizient
Normalwert	Nr. 1 = 24 Std.	40,9	31,9	0,93
"	" 2 = 24 "	41,13	32,03	0,93
"	" 3 = 24 "	41,2	32,3	0,92

Am 7. April wurde die Schilddrüse entfernt:

Werte p. thyroidectomiam	8. April	33,07	31,07	0,77
" " "	11. "	32,16	29,7	0,78
" " "	23. "	29,11	28,23	0,74

Gleichzeitig mit den weiter unten anzuführenden Untersuchungen von DDr. Rowinski und Schneider, wie auch von Dr. Kartaschewski und den meinigen hat Pawlow (36) im Laboratorium von Prof. Repreff sehr eingehende Versuche über die Folgen der Schilddrüsenentfernung bei Hunden neben verschiedenen Quantitäten restierenden Parathyreoidengewebes angestellt. Zur Beurteilung des Einflusses der Thyreoidektomie sind von Bedeutung die Pawlowschen Versuche Nr. 4, 7 und 10, in denen die beiden äusseren Epithelkörperchen zurückgelassen wurden, ein Umstand, der, wie bekannt, zur Verhütung der Tetanie vollkommen genügt.

Leider wurde das Gleichgewicht des Stoffwechsels (bei fortgesetzter Ernährung) im Laufe eines kurzen Zeitraumes festgelegt, und über das weitere Schicksal dieser Hunde sind aus der Arbeit nur spärliche Angaben zu entnehmen. Währenddessen konnte bei den operierten Tieren, falls die äusseren Epithelkörperchen stark traumatisiert worden waren,

eine latente Tetanie bestehen, an deren acut auftretenden Anfällen die Hunde häufig noch später zugrunde gehen.

Der Gaswechsel wurde nach Paschutins Methode im Laufe von 3 Stunden bestimmt. Die Stickstoffanalysen wurden im Urin, in den Excrementen und der einzuführenden Nahrung ausgeführt. Im Urin wurde ausserdem die Menge des Harnstoffs wie der Chlorate bestimmt.

Die nach Thyreoidektomie erhaltenen Resultate wiesen folgende procentuale Veränderungen im Vergleiche mit den pro 24 Stunden und Kilogramm des Tieres berechneten Normalwerten, wie im Sinne der Zu- (+) so auch der Abnahme (—) auf:

	Abgelagerter N	CO ₂	H ₂ O	O ₂	Körpergew.	Körpertemp.
Versuch 4 . . .	+ 1,6	— 15,6	— 12,0	+ 18,0	+ 12,0	— 0,7°
„ 7 . . .	+ 1,0	— 9,2	— 21,0	+ 26,0	+ 2,4	— 0,9°
„ 11 . . .	+ 8,8	— 11,6	— 14,0	+ 13,0	+ 0,4	— 0,1°

Was das Verhältnis des Harnstoffstickstoffes zum übrigen N des Harnes bzw. der Purinbasen anbetrifft, so sind die betreffenden Veränderungen aus folgender Gegenüberstellung, pro 24 Stunden und Kilogramm Körpergewicht berechnet, zu ersehen:

Nr. des Hundes	Harnstoff-N in Gramm		Purinbasen-N in Gramm	
	Normalwerte	p. thyreoidectomiam	Normalwerte	p. thyreoidectomiam
4	1,46	1,27	0,17	0,21
7	1,03	0,92	0,205	0,244
10	0,72	0,7	0,14	0,18

Diese Versuchsergebnisse lassen den Autor folgende Schlussätze aufstellen: Nach Entfernung der Schilddrüsen bei Erhaltensein einer oder beider Parathyreoiden fallen die absoluten wie relativen Mengen des vom Tiere ausgeschiedenen CO₂ und H₂O, während die O₂-Aufnahme wächst. Ebenso nimmt die Stickstoff- und Kochsalzausscheidung ab; im Organismus geht also eine Anreicherung derselben vor sich. Die Abnahme des Harnstoffstickstoffes und die Zunahme des ausgeschiedenen Stickstoffes der Purinbasen weisen auf eine schlechtere Oxydation der Eiweissstoffe hin.

Was den Einfluss der Schilddrüsenentfernung oder ihrer Hypofunction auf den Stoffwechsel bei Menschen anbetrifft, so sind in dieser Richtung ebenfalls eine Reihe von Untersuchungen gemacht worden. Im Vergleiche zu den experimentellen haftet ihnen ein Mangel an, nämlich, dass die an den Kranken erhaltenen Stoffwechselwerte gezwungenermassen mit Durchschnittszahlen des Stoffwechsels normaler, d. h. anderer Menschen verglichen werden mussten: die Controlle erscheint somit nicht genau genug, besonders in Anbetracht der grossen Schwankungen des normalen Stoffwechsels (bei Gaswechselbestimmungen am Menschen im Laufe eines geringen Zeitraumes).

Immerhin waren die erhaltenen Veränderungen so bedeutend, dass sie unbedingt volle Aufmerksamkeit verdienen. Alle Forscher (Magnus-Levy, Anderson, Ord and White, Vermehren u. a.) fanden eine starke Abnahme des Stoffwechsels. So stellte Magnus-Levy (37)

z. B. folgende Verminderung (in Procenten) in der Sauerstoffaufnahme im Vergleiche zu gesunden Menschen fest.

	Alter	Körpergewicht	Sauerstoffaufnahme vermindert um
1. Sporadischer Kretin	29	21,1	48 pCt.
2. " "	14	15,8	60 "
3. " "	46	42,5	53 "
4. Cachexia strumipriva	29	32,4	58 "
5. Sporadischer Kretin	13	29,5	96 "
6. Myxoedem Erwachsener	21	59,1	94 "
7. " "	25	50,5	94 "

Der Stickstoffwechsel nimmt im Vergleiche zu den Durchschnittswerten gesunder Menschen ebenfalls ab. Die Stickstoffmenge pro 24 Stunden im Harne Erwachsener erreicht nur 8—9 g statt der normalerweise anzutreffenden 10—16 g, in dem der Harnstoff auch nur in einer Menge von etwa 20 g (statt der normalen 30 g) ausgeschieden wird. Wird die Menge des mit der Nahrung einzuführenden Stickstoffes erhöht, so kommt es leicht zu dessen Ablagerung. Bei der Kranken von Magnus-Levy z. B. wurden unter solchen Bedingungen 1,7 g N pro 24 Stunden zurückgehalten.

Der qualitative Eiweisszerfall gibt scheinbar keine scharfen Abweichungen von der Norm: so ist das procentuale Verhältnis des Harnstoffes zu der gesamten N-Menge des Harnes häufig gleich 80 und sogar 95 pCt.

Gibt man derartigen Kranken (z. B. Myxoedematösen) mit Hypofunction der Schilddrüse und ausgesprochener Stoffwechselabnahme Schilddrüsenpräparate ein, so kann man fast immer den Verbrauch von Eiweiss und stickstofffreien Substanzen bis zur Norm und sogar höher bringen (Mendel, Treupel, Andersson, Magnus-Levy u. a.).

Ein anderer in entgegengesetzter Richtung geführter Beweis des mächtigen Einflusses der Schilddrüse auf den Stoffwechsel beruht auf dem Studium desselben bei der Basedowkrankheit. An Basedowkranken wurde sogar während des Schlafes, nach Morphium- oder Hyoscingaben (Versuch von Magnus-Levy), also zur Zeit, wo keinerlei psychische oder physische (Tremor) Erregungszustände vermerkt werden konnten, eine im Vergleich zur Norm verstärkte O₂-Aufnahme und CO₂-Ausscheidung beobachtet. Die Eiweissstoffe zerfallen dabei derartig stark, dass die Basedowkranken häufig ihren Körperstickstoff verlieren: so verlor z. B. die Kranke von Matthes bei einem Körpergewicht von 64 kg und einer Nahrung, die 12,9 g N enthielt und 40 Calorien pro Kilogramm ergab, täglich an 3 g N. Diese Verluste konnten nur durch enorme Vergrößerung der täglichen Ration behoben werden: in einem Falle z. B. durch Nahrungsmengen, die 50 Calorien pro Kilogramm ergaben und bis 22 g N enthielten.

Gerade diese Tatsachen zwingen zur Annahme, dass in der Pathogenese der Basedowkrankheit neben einer Dysfunction noch eine Hyperfunction der Schilddrüse eine Rolle spielen muss.

An dem von mir geleiteten Laboratorium ist ebenfalls eine Reihe von Versuchen an Kaninchen (Hungerregime), an Hunden und Katzen (bei Ernährung und Hungerkur) von den Herren Rowinsky, Schneider, Kusnezoff, Kartaschewsky und mir angestellt worden, mit dem

Zwecke, den Einfluss der Thyreoidektomie auf den Stickstoff- und Gaswechsel zu studieren (Methodik siehe oben).

Bisher sind die Versuche, an 5 Kaninchen und 4 Hunden als abgeschlossen zu betrachten, deren übereinstimmende Resultate aus folgenden Tabellen IV und V vollständig deutlich hervorgehen.

Zur Methodik sei hinzugesetzt, dass während der Thyreoidektomie die peinlichste Sorgfalt der Erhaltung und möglichsten Schonung aller äusseren und nach Möglichkeit auch 1 oder 2 innerer Epithelkörperchen entgegengebracht wurde. Alle in den Tabellen angeführten Tiere, deren Beobachtung sich oft bis zu $\frac{3}{4}$ Jahr erstreckte, haben keimale auch nur irgendein Tetaniesymptom aufgewiesen.

Die Einsichtnahme der Tabellen führt zur zweifellosen Ueberzeugung, dass nach Thyreoidektomie eine Verminderung des Eiweissverbrauches und ein Abfall des Gaswechsels stattfindet. Die Abnahme des Stoffwechsels und der Oxydationsprocesse, die fast stets schon in der ersten Woche post thyreoidectomiam auftritt, wächst des weiteren progressiv an und führt zu einer mehr oder weniger grossen Gewichtszunahme und zur Ablagerung von Eiweiss (im Durchschnittswerte + 0,13 g N pro Kilo und 24 Stunden) im Organismus.

Tabelle IV. Der Einfluss der Thyreoidektomie bei Hunden.

Nummer der Hunde	Geschlecht	Ernährung oder Hungerregime	An welchem Tage nach d. Operation begann der Versuch	Zu- oder Abnahme in pCt. pro Kilo im Vergleich mit Normalwerten					Durchschnittsgewicht
				N	H ₂ O	CO ₂	O ₂		
5	w	Ernährung	8	- 17,8	- 30,0	- 16,9	- 14,5	+ 6,0	
7	w	do.	14	- 19,0	- 10,0	- 10,0	- 8,4	+ 1,7	
11	m	Hungerregime	4	- 2,1	- 5,7	- 6,6	- 6,3	+ 2,8	
1	m	do.	4	- 10,5	- 3,9	- 9,0	- 9,3	+ 1,2 *)	
Durchschnittswerte:				- 12,7	- 12,4	- 10,6	- 9,6	+ 2,9	
5	w	Ernährung	39	- 19,5	- 44,3	- 25,2	- 28,3	+ 15,9	
7	w	do.	40	- 13,9	- 3,4	- 6,7	- 10,1	+ 2,6	
2	w	do.	64	- 16,3	- 23,2	- 11,5	- 7,2	+ 1,3	
11	m	Hungerregime	34	- 10,8	- 31,3	- 12,0	- 14,1	+ 10,8	
Durchschnittswerte:				- 15,1	- 25,6	- 13,9	- 14,9	+ 7	
Der Einfluss der Castration auf thyreoidectomierte Hunde (obenstehender).									
5	w	Ernährung	20	- 16,8	- 35,9	- 26,5	- 21,1	+ 19,4	
7	w	do.	14	- 20,2	- 8,9	- 9,2	- 17,6	+ 0,6	
2	w	do.	16	- 17,5	- 6,2	- 5,6	+ 3,4	+ 7,8	
11	m	Hungerregime	4	- 24,5	+ 22,7	+ 0,6	+ 1,1	+ 13,3	
Durchschnittswerte:				- 19,8	- 7	- 10,2	- 8,6	+ 10,3	
5	w	Ernährung	71	- 7,0	+ 99,0	- 30,8	- 23,2	+ 15,3	
7	w	do.	59	+ 0,7	- 7,2	- 9,7	- 9,5	- 7,5	
2	w	do.	67	- 11,3	- 6,3	- 11,8	- 16,5	+ 9,3	
11	m	Hungerregime	49	- 35,5	- 34,3	- 28,5	- 28,2	+ 28,4	
Durchschnittswerte:				- 13,3	+ 12,8	- 25,2	- 19,4	+ 11,6	
7	w	Ernährung	100	- 13,7	+ 38,5	+ 14,6	+ 16,8	- 23,8	
2	w	do.	116	- 5,6	+ 99,6	+ 43,5	+ 43,0	- 18,9	
11	m	Hungerregime	165	- 14,5	+ 66,4	+ 14,9	+ 13,8	+ 28,0	
Durchschnittswerte:				- 2,1	+ 68,2	+ 24,3	+ 24,5	-	

*) Wärmeproduction in Calorien um 8,3 pCt. vermindert.

Tabelle V. Der Einfluss der Thyreidektomie bei Kaninchen (Hungerregime).

Nr. der Kaninchen	Geschlecht	An welchem Tage nach der Operation begann der Versuch	Zu- oder Abnahme in pCt. im Vergleich m. Normalwerten				
			N	H ₂ O	CO ₂	O ₂	Durchschnittsgewicht
A	w	12	—	— 15,4	— 20,3	— 19,7	+ 0,4
B	w	6	—	+ 15,1	+ 8,4	+ 10,3	— 2,3
0	m	4	+ 22,8	— 1,1	— 8,1	— 7,6	+ 0,7
1	m	4	— 20,1	— 25,2	— 19,3	— 21,8	— 2,3
3	m	4	— 31,1	+ 0,8	— 5,2	— 8,3	+ 4,2
Durchschnittswerte:			— 9,5	— 5,2	— 8,9	— 9,4	+ 0,7
A	w	38	—	— 13,6	— 16,8	— 16,1	+ 0,6
B	w	49	—	— 12,2	— 40,8	— 42,3	+ 3,6
0	m	140	— 34,8	— 14,9	— 14,6	— 16,3	+ 23,3
1	m	35	— 39,2	— 32,4	— 30,7	— 33,5	— 2,9
3	m	51	— 49,4	— 20,6	— 27,1	— 28,1	+ 6,3
Durchschnittswerte			— 41,1	— 18,8	— 26,0	— 27,3	— 17,2

Der Einfluss der Castration auf thyreidektomierte Kaninchen (obenstehender).

0	m	4	— 8,8	— 34,3	— 24,1	— 25,9	+ 29,1
3	m	4	— 38,9	+ 23,9	— 15,8	— 15,1	+ 14,8
Durchschnittswerte:			— 23,9	— 5,2	— 19,9	— 20,5	+ 21,9
0	m	44	— 23,1	— 13,0	— 19,3	— 20,7	+ 34,3
1	m	42	— 42,9	— 30,9	— 23,6	— 22,5	— 10,9
3	m	43	— 54,5	+ 73,2	— 13,1	— 14,1	+ 17,4
Durchschnittswerte:			— 40,2	+ 7,8	— 18,7	— 19,1	+ 12,8

Im Vergleiche zu den Resultaten nach Thyreidektomie.

0	m	—	+ 22,8	+ 2,3	— 5,5	— 5,3	+ 34,3
1	m	—	— 6,1	+ 2,3	+ 10,3	+ 16,6	—
3	m	—	— 14,8	+ 118,1	+ 19,2	+ 20,9	—
Durchschnittswerte:			+ 0,6	+ 41,6	+ 8,0	+ 10,7	—

In der ersten Zeit, bald länger bald kürzer beobachten wir an den Tieren eine anscheinend verbesserte Ernährung, die auch in der Gewichtszunahme zum Ausdruck kommt und in manchen Fällen den Grad echter Fettsucht erreichen kann. Weiterhin traten aber Erscheinungen auf, denen eine Störung des allgemeinen Ernährungszustandes zugrunde liegen musste und die in Trockenheit und Ausfall des Felles, im Auftreten von Ekzemen, in Katarrhen der Augenschleimhaut bestanden.

Alle oben angeführten Schlussfolgerungen bestätigen die Tatsache, dass auf den Eiweissverbrauch im Organismus ausser den Keimdrüsenhormonen auch die Schilddrüsenhormone einen starken Einfluss ausüben. Doch regt die Schilddrüse im Gegensatz zu der unbestimmten Wirkung der Keimdrüsen auch den Gaswechsel an. Dafür sprechen nicht nur die Versuche mit den Schilddrüsenpräparaten, die Untersuchungen an Basedowkranken, sondern auch die Versuche mit Entfernung der Schilddrüse, wie die an unserem Laboratorium ausgeführten, so auch jene von Juschtschenko, zum Teil auch von Pawlow, ausserdem die Beobachtungen an Menschen mit Hypothyreoidismus.

Mit all dem Gesagten stimmt auch der von Kartaschewski und mir an einem Hunde ausgeführte calorimetische Versuch überein, der uns einen Abfall in der Wärmeproduction um etwa 8,3 pCt. schon in der ersten Woche post thyreoidectomiam zeigte (pro 24 Stunden und Kilogramm Körpergewicht wurden nach Thyreoidektomie statt der normalen 55,54 Calorien nur 50,9 produciert).

Um der Frage über die Correlation der Keim- und Schilddrüsen näher zu treten, muss die beiderseitige Wirkung ihrer Hormone oder die Folgen der gleichzeitigen bzw. successiven Entfernung dieser Drüsen studiert werden.

Von den bisher im Laboratorium angestellten Versuchen in dieser Richtung verdienen die nach Castration thyreoidektomierter Hunde und Kaninchen erzielten Resultate von Rowinski und Schneider schon Erwähnung. Rowinski und Schneider hatten ihre Hunde nach der Castration 2—2½ Monate beobachtet, die weiteren Versuche an ihnen führte dann Kusnezow aus. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind aus der zweiten Hälfte der Tabellen IV und V deutlich zu ersehen, indem sich hieraus der Schluss ziehen lässt, dass nach Castration thyreoidektomierter Tiere jene ausgesprochene den Stickstoffwechsel reduzierende Wirkung, welche uns die Castration normaler Tiere ergab, nicht mehr erzielt wurde. Bestenfalls wurde eine Stoffwechselabnahme nur an einigen Tieren beobachtet (in Tabelle IV bei den Hunden Nr. 7 und 11, in Tabelle V bei den Kaninchen Nr. 1 und 3), zudem in geringem Masse, wobei einige Zeit nach der Castration fast immer eine Zunahme des Stickstoff- und besonders des Gaswechsels eintrat.

Doch muss folgendes betont werden: Parallel zu einer solchen Stoffwechselzunahme entwickelten sich sehr starke, stets progressierende Erscheinungen einer Cachexia thyreopriva, die im Fellausfall, in Ekzemen, Schleimhautkatarrhen und Abmagerung ihren Ausdruck fanden. Bei jenen thyreoidektomierten Tieren, die nach Castration keine ausgesprochene Stoffwechselzunahme aufwiesen, blieben die kachektischen Anzeichen einsteilen aus oder sie traten nur in geringem Grade auf (Hund Nr. 11 und Kaninchen Nr. 0).

Wenn man nun in Betracht zieht, dass angesichts von thyreopriver Kachexie der anfängliche Stoffwechselabfall späterhin die Norm übersteigt (wie das die Beobachtungen in meinem Laboratorium lehren), so muss zur Erklärung dieses scheinbar regellosen Verhaltens thyreoidektomierter, kachektischer Tiere nach erfolgter Castration folgende Vermutung herangezogen werden: Von zwei Componenten — der den Stoffwechsel anregenden Kachexie und der den Stoffwechsel reduzierenden Castration erhält das grösste Uebergewicht der Einfluss der ersteren. Die Castration kann also den bei thyreopriver Kachexie erhöhten Eiweissverbrauch nicht herabsetzen, wie das bei normalen Tieren der Fall ist.

Erwähnung verdienen noch die Versuche, in denen nach Injection von Testikel- wie Ovarialemulsionen an drei von vier der Schild- und Keimdrüsen beraubten Hunden eine bedeutende Verstärkung des Eiweiss-

verbrauches (durchschnittlich um 20 pCt.) beobachtet wurde. Das bedeutet, dass die Geschlechtshormone (des Hundes), die den Stoffwechsel normaler Tiere unbeeinflusst lassen, die Oxydation der Eiweissstoffe bei einfachen Castraten, wie grösstenteils bei thyreoidektomischen Castraten erhöhen.

Am Schlusse meiner Ausführungen angelangt, erlaube ich mir noch einige Erläuterungen hinsichtlich der Wirkungsweise und der Wechselbeziehung der Schild- und Keimdrüsen untereinander. Die Feststellung irgend welcher Gesetze kann hier nur bei Gegenüberstellung verschiedener Möglichkeiten des Ausfalles oder, umgekehrt der Einführung in den Organismus von Geschlechts- und Schilddrüsenhormoneu geschehen. In dieser Richtung werden auch in meinem Laboratorium die verschiedensten Versuche angestellt. Bis zum Abschluss derselben muss die aufgeworfene Frage natürlich offen gelassen werden, doch möchte ich auf die Möglichkeit einer Hypothese hinweisen, nämlich, dass zur Entfaltung der Wirkung von Geschlechtshormonen die Anwesenheit anderer Drüsen mit innerer Secretion, scheinbar der Schild- und Zirbeldrüse, notwendig sei. Wird nicht vielleicht der Stoffwechselabfall nach Castration indirect durch die Functionsschwäche der Schilddrüse und anderer Drüsen, die sich nach Thyreoidektomie ersetzen (Hypophysis?), hervorgerufen?

Die Wirkungslosigkeit der Geschlechtshormone bei Einverleibung bei einem normalen Tiere könnte dann folgendermassen erklärt werden: normalerweise besitzt die Schilddrüse einen bestimmten Tonus, der durch die innere Secretion der Keimdrüsen unterstützt wird. Daher bleiben wenigstens kleinere Dosen von Geschlechtshormonen ohne Wirkung oder üben auf diesen Tonus keinen merklichen Einfluss aus. Die Castration dagegen schwächt in starker Weise diesen Tonus und führt sogar zur Atrophie der Schilddrüse. Die eingeführten Geschlechtshormone bringen nun den geschwächten Tonus der Schilddrüse bei Castraten wieder zur Norm zurück.

Allerdings wirken auf Grund unserer Untersuchungen die Geschlechtshormone nicht nur bei castrierten Tieren, sondern sehr oft sogar bei solchen, die gleichzeitig auch der Schilddrüse beraubt wurden. Doch darf man nicht vergessen, dass nach Entfernung der Schilddrüse deren Function scheinbar von der einer Hypertrophie verfallenden Zirbeldrüse übernommen wird. Die Beziehungen der Hypophysis zu den Keimdrüsen scheinen aber ebenso innige zu sein, wie wir das oben gezeigt.

Was nun die Schilddrüsenhormone anbetrifft, so scheinen dieselben direct zu wirken, indem sie ihren specifischen Einfluss auch ohne Beihilfe anderer Drüsen mit innerer Secretion, wie z. B. der Keimdrüsen, ausüben können. Dafür würde der Versuch Schneiders, der bei einem castrierten Tiere nach Entfernung der Schilddrüse dieselben Resultate, wie bei einem normalen erhielt, sprechen. So wurde an einem castrierten Hunde einen Monat post thyreoidectomiam eine Abnahme der Stickstoffausscheidung um 31,2 pCt. und der Kohlensäureausscheidung um 15,1 pCt., wie eine Verminderung der Sauerstoffaufnahme um 18,4 pCt. beobachtet.

Wie es auch sein mag, aus den angeführten Literaturangaben, wie auch auf Grund der Untersuchungen von meinen Mitarbeitern Rowinski,

Schneider, Schebuneff, Kusnezoff, Kartaschewski und der meinigen lässt sich der Schluss ziehen, dass hinsichtlich des Einflusses auf den Körperchemismus bzw. den Stoffwechsel die Schild- und Keimdrüsen als Synergisten und nicht als Antagonisten anzusehen sind.

Zieht man noch die von Tandler und Gross, wie auch von Merschejewsky und mir festgestellte Tatsache einer ausgesprochenen Schilddrüsenatrophie nach Castration, sowie alle übrigen von mir gesammelten Angaben über die Wechselbeziehungen zwischen Schild- und Keimdrüsen in Betracht, so erscheint die Hypothese einer synergistischen und nicht einer antagonistischen Wechselwirkung dieser beiden eben genannten Drüsengruppen mit innerer Secretion noch wahrscheinlicher.

Literatur.

1. Tandler und Gross, Die biologischen Grundlagen der secundären Geschlechtscharaktere. Berlin 1913.
2. Falta, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913.
3. Cecca, cit. nach Bircher und Biedl.
4. Blair Bell, The Arris and Gale Lectures in the genital functions of the ductless glands in the Female. Lancet. 1913. pp. 809 and 937.
5. Iscovesco, Propriétés phys. de cert. lipoides. Compt. rend. acad. de Sciences. 1912. T. 155. Nr. 22.
6. Bircher, Fortfall und Aenderung der Schilddrüsenfunction als Krankheitsursache. Ergebn. d. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1911. Jg. 15. Abt. 1.
7. Mannaberg, Ueber Versuche, die Basedowkrankheit mittels Röntgenbestrahlung zu beeinflussen. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 18.
8. Weljaminoff, Russki Wratsch. 1913. Nr. 1, 11 u. 12. Russisch.
10. Halsted, An exper. study of the thyroid gland etc. John Hopkins Hosp. Rep. 1896. Vol. 1.
11. Grimsdale, cit. nach Bircher. S. 124.
12. Lampé und Papsolu, Serologische Untersuchungen mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens bei Gesunden und Kranken usw. II. Mitt. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 28. S. 1533.
13. Baruch, De l'insuffisance thyro-ovarienne dans la ménopause chir. Journ. méd. de Bruxelles. 1912. Nr. 48.
14. Blocq, cit. nach Novak. S. 687.
15. Lüthje, Ueber Castration und ihre Folgen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 1902. Bd. 48 u. 50.
16. Curatulo und Tarulli, Einfluss der Abtragung der Eierstöcke auf den Stoffwechsel. Centralbl. f. Physiol. 1895. Bd. 9.
17. Pächtnier, cit. nach Biedl.
18. Loewy und Richter, Sexualfunction und Stoffwechsel. Arch. f. Anat. u. Phys. 1899. S. 174.
19. Loewy, Neuere Untersuchungen zur Physiologie der Geschlechtsorgane. Ergebn. d. Physiol. 1903. II. S. 130.
20. Poppel, Zur Frage der Castration des weiblichen Organismus. Dissert. Warschau 1897. Russisch.
21. Zuntz, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Castration und der Oophorindarreicherung auf den Stoffwechsel der Frau. Centralbl. f. Gynäkol. 1904. Bd. 48. S. 1492.

22. Falk, Ein Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels nach Entfernung der Ovarien. Arch. f. Gynäkol. 1899. Bd. 58. S. 565.
 23. Neumann und Vas, Ueber den Einfluss der Ovariumpräparate auf den Stoffwechsel. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1902. Bd. 15. S. 433.
 24. Mossé und Oulié, Influence de l'ovariotomie double et de l'ingestion d'ovaires sur quelques éléments de la sécr. urin. chez la chienne. Compt. rend. Soc. Biol. 1899. T. 51. p. 447.
 25. Repreff, Ueber den Einfluss der Castration beim weiblichen Organismus. Journ. Obstsches. ochran. narod. sdravia. 1891. Nr. 2. Russisch.
 26. Pinzani, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Castration auf den Stoffwechsel und die Blutbeschaffenheit. Centralbl. f. Gynäkol. 1899. Bd. 23. S. 1311.
 27. Pelikan, Gerichtlich-medicinische Untersuchungen über die Castration. Petersburg. 1872. Bd. 2. Russisch.
 28. Kostjurin, Zur Frage über den Einfluss der Injection der Brown-Séquardschen Flüssigkeit usw. Russky Wratsch. 1890. Nr. 5. Russisch.
 29. Beloff, Glandula lutea und Ovarium in der Oekonomie des weiblichen Organismus. Dissert. Charkow 1911. Russisch.
 30. Sack, T., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1913.
 31. Andersson und Bergmann, Ueber den Einfluss der Schilddrüsenfütterung auf den Stoffwechsel des gesunden Menschen. Skand. Arch. f. Physiol. 1898. Bd. 8. S. 326.
 32. Eppinger, Falta und Rudinger, Ueber die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Secretion. Zeitschr. f. klin. Med. 1908. Bd. 66. S. 1.
 33. Dieselben, Dasselbe. Ebenda. 1909. Bd. 67. S. 380.
 34. Dieselben, Dasselbe. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 9. S. 321.
 35. Juschtschenko, Russky Wratsch. 1907. Nr. 42, 43, 46, 47, 50. 1908. Nr. 9, 18, 19 u. 25. Russisch.
 36. Pawlow, Sapiski Chark. Univers. 1912. Bd. 1, 2, 4. 1913. Bd. 1. Russisch.
 37. Magnus-Levy, Der Stoffwechsel bei Erkrankungen einiger „Drüsen ohne Ausführungsgang“. Handb. d. Pathol. d. Stoffw., herausg. v. C. v. Noorden. 1907. Bd. 2.
 38. Biedl, Innere Secretion. Berlin-Wien 1913.
 39. Bircher, Fortfall und Aenderung der Schilddrüsenfunction als krankhafte Ursache. Ergebn. d. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1911. Bd. 15. A. 1. S. 82.
-