

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses
zu Wiesbaden.)

Epithelkörperchen, Tetanie, Guanidinvergiftung.

Von

Prof. Dr. Gotthold Herxheimer.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. August 1924.)

Beschäftigung mit der Histologie und Pathologie der Epithelkörperchen lenkte mich von selbst zur Tetaniefrage. Der Zusammenhang beider scheint unabweisbar, ist aber morphologisch allein nicht zu lösen. Der Tierversuch muß eingreifen. Bekanntlich nahm ja die ganze Frage ihren Ausgang von Tierversuchen, nämlich Entnahme der Epithelkörperchen, von den zunächst noch nicht ganz richtig gedeuteten Versuchen *Gleys*¹⁾ Anfang der 90er Jahre über die beweisenden von *Vassalle* und *Generali* bis zu den bekannten von *Erdheim*, der den Namen *Tetania parathyreopriva* prägte. Nachdem Ähnliches auch für die menschliche Tetania strumiprava — d. h. eben auch parathyreopriva — festgestellt war, wurden die gleichen Schlüsse auch für andere menschliche Tetanieformen, besonders von Wiener Forschern, gezogen, und insbesondere die Spasmophilie der Kinder von *Erdheim*, dann unter seiner Leitung von *Yanase* sowie *Haberfeld*, als Folge von Blutungen, vor allem solcher während des Geburtsaktes, dargestellt.

Unter denen, welche zu dem gleichen oder ähnlichem Ergebnis kamen, seien *Strada*, *Harvier*, *v. Brandenstein*, *Möller*, *Plazotta*, *Pollini* erwähnt. Auf der anderen Seite aber haben eine Reihe Forscher — z. B. *Auerbach*, *Thiemich*, *Königstein-Schiffer*, *Bliss*, *Oppenheimer*, *Grosser-Beke*, *Koopmann*, *Hartwich* — nur in einem Teil der Tetaniefälle Blutungen, solche dagegen auch bei Vergleichsfällen ohne Spasmophilie gefunden. Ich sah in einem Falle hochgradiger manifester Tetanie bei einem 8 monatigen Kinde in 2 der 4 Epithelkörperchen außerordentlich viel Eisenpigment, wie ich dies bei zahlreichen Kontrollen sonst nie so gesehen habe, zudem waren diese Epithelkörperchen im Wachstum ausgesprochen zurückgeblieben, wie dies besonders *Haberfeld* betont hat.

Ist die Frage für die menschliche Tetanie bzw. Spasmophilie anatomisch noch nicht entschieden, so ist ein weiterer Hinweis in Stoffwechselfragen, vor allem in Gemeinsamkeiten des Kalkstoffwechsels

¹⁾ Die Literaturstandorte s. in meiner Behandlung der „Epithelkörperchen“ im Henke-Lubarsch'schen Handbuch.

bei der parathyreopriven und den sonstigen Formen der Tetanie gegeben. Einerseits vielfache chemische Untersuchungen, welche auf einen Kalkverlust besonders im Gehirn und vor allem auf eine Verminderung der Ca-Ionen des Blutes hinweisen, und andererseits die Veränderungen der Kalkablagerungen, wie sie nach Entnahme der Epithelkörperchen am Skelett und vor allem an den Zähnen bei Ratten bekanntlich insbesondere von *Erdheim* erwiesen wurden. Und dies ward die Brücke zu den umgekehrten Befunden einer Hyperplasie der Epithelkörperchen bei osteomalacischen Prozessen, nach dem Vorgang von *Erdheim* als abhängig von Überbeanspruchung der Epithelkörperchen, die den Kalkstoffwechsel beherrschen, gedeutet und in vielen Einzelfällen bestätigt.

Auch ich fand bei einer schon lange bestehenden Osteomalacie die *Erdheim*-schen Wucherungsherde besonders schön ausgebildet. Unter Vergleichsuntersuchungen alter Leute ohne Knochenerkrankung, bei denen, wie auch schon *Erdheim* zeigte und *Toddy* sowie *Molineus*, Schüler von *Schmorl*, bestätigten, Ähnliches vorkommt, fand ich nur in einem Falle einen ähnlichen Wucherungsherd bei einer über 70jährigen Person. Der Herd war allerdings, wie dies *Erdheim* (im Gegensatz zu *Toddy*) angab, kleiner als bei Osteomalacie und, was besonders interessant erscheint, er verlief in zwei Schüben, wie sich aus Fettfärbungen ergab. Bei diesen anscheinend knochengesunden alten Leuten mögen solche Befunde an den Epithelkörperchen doch mit Altersabbauvorgängen der Knochen im Zusammenhang stehen. Daß in anderen Fällen von Osteomalacie und Ostitis fibrosa und besonders bei den Fällen mit den sog. „braunen Tumoren“ (vgl. den jüngst beschriebenen Fall von *Giinther* aus dem Frankfurter Pathologischen Institut) ganz adenomartige Vergrößerungen von Epithelkörperchen in einem auffallend großen Hundertsatz der Fälle gefunden wurden, sei hier nur gestreift.

Alles gemeinsam scheint auf eine Beeinflussung des Stoffwechsels und insbesondere des Ca-Stoffwechsels durch die Epithelkörperchen hinzuweisen. Von besonderer Wichtigkeit sind hier die chemischen Untersuchungen der letzten Jahre bei der Tetanie und die Auffassung der als maßgebend angenommenen Verschiebung des Gesamtionenbestandes des Blutes nach der „alkalotischen Richtung“ und der Phosphatstauung, wie sie vor allem von *Freudenberg-György* begründet wurden (s. auch unten). Es drängte nun schon frühzeitig alles dazu, die Tätigkeit der Epithelkörperchen in der Richtung zu sehen, daß sie entgiftend bzw. giftverhindernd wirken, und ihre Herausnahme oder ihr Betätigungsausfall jetzt eben stoffwechselstörend in der angedeuteten Richtung eingreift. Vor allem sehr bemerkenswerte und vielgestaltige Übertragungsversuche von *Mac Callum* wiesen frühzeitig den Weg zur Annahme eines sog. „Tetaniegiftes“.

Dachte man dabei schon früher an Stoffe des Zwischeneiweißstoffwechsels, so hat sich nach mancherlei Fehlschlüssen neuerdings die Aufmerksamkeit bekanntlich ganz besonders auf die *Guanidine* gerichtet. Die Wirkung des Guanidins wurde schon Mitte der 70er Jahre besonders an Kaltblütern, aber auch schon an Warmblütern stu-

diert. Und besonders als *Pekelharing* die Abhängigkeit des Muskeltonus von dem den Guanidinen bzw. Methylguanidinen nahe verwandten Kreatin gezeigt hatte, wurde dies der Hauptausgangspunkt für neue Untersuchungen mit direkter Bezugnahme auf die Tetanie. Die ersten positiven Anhaltspunkte für zwischen Guanidinen und der letztgenannten Erkrankung bestehende Beziehungen hat schon ein Amerikaner, *W. F. Koch*, aufgedeckt. Durch die Untersuchungen von *Kutscher-Lohmann* sowie *Engeland* war bekannt, daß sich Guanidine im normalen Harn vorfinden, durch diejenigen besonders von *Achelis*, daß sie nach Fleischdiät hier zunehmen. *Koch* aber zeigte nun, daß bei parathyreopriven Tieren Guanidine, ihre Basen und ihre Abkömmlinge — darunter auch Dimethylguanidin (s. unten) — im Harn wesentlich vermehrt sind. Sodann stellten vor allem *Burns* und *Sharpe* aus der Schule *Noël Patons* Guanidin und Methylguanidine in erheblich vermehrter Menge im Harn und Blut von Hunden nach Entnahme ihrer Epithelkörperchen und ferner auch im Harn bei Kindern, die an Tetanie litten, fest; *Sharpe* dann auch bei letzteren in den Faeces, und *Findlay* und *Sharpe* sowie *Nattrass* und *Sharpe* fanden später das gleiche — besonders auch Dimethylguanidin — bei Tetanie der Erwachsenen in Urin und Faeces. Ähnlich *Mc Kinn Marriot*. Andererseits wies *Henderson* den Guanidingehalt des Muskels als vermindert nach. Von besonderer Wichtigkeit wurde dann die Verfolgung der Frage im Tierversuch. In dieser Richtung wurden solche mit Guanidin wohl zuerst (an Katzen) von *Fuchs* in Wien vorgenommen. Er faßte aber die Symptombewirkung im Sinne der Chorea auf und stellte später die gefundenen Veränderungen einer Encephalomingomyelitis gleich. Im Gegensatz hierzu wiesen bei anderen Forschern aber auch die Befunde der Tierversuche in die Richtung der Tetanie. Zu unterstreichen ist das Verdienst von *Noël Paton* und seinen Schülern. Von den verschiedensten Gesichtspunkten aus kamen sie zu der Überzeugung der Gleichstellung der Guanidin- bzw. Methylguanidinvergiftung mit der parathyreopriven Tetanie (und der Tetanie überhaupt): Alle Symptome (Spasmen, Krämpfe, Zittern, Gleichgewichtsstörung) sowie, zumeist wenigstens, die typische Übererregbarkeit entsprechen sich; die Angriffspunkte — einmal der neuromuskuläre Endapparat, sodann das Zentralnervensystem — sind die gleichen. *Burns* betont auch die große Ähnlichkeit der Stoffwechselabartungen unter beiden Bedingungen, *Burns-Watson* dieselbe Beeinflussung der Herztätigkeit. Insbesondere verwandten *Noël Paton* und *Findlay* bei ihren Untersuchungen die objektive Methode der Übererregbarkeitsmessung am Pantostaten. Sie stellten in ausgedehnten Versuchen an epithelkörperchenfreien Tieren wiederum die typische Senkung vor allem der Kathodenöffnungszuckung fest und untersuchten die galvanische Erregbarkeit dann auch bei der Guanidin- bzw. Methylguani-

dinvergiftung. Die Katzen, die sie — außer Kaninchen und Ratten — verwandten, mußten dabei aber betäubt werden, und nun fanden *Paton* und *Findlay* die Öffnungszuckungen zwar häufig wesentlich herabgesetzt, in anderen Fällen blieb die typische Übererregbarkeit aber aus. Die englischen Forscher erklären diesen unregelmäßigen Befund mit verschiedener Wirkung, die je nach der im Einzelfalle wechselnden „optimalen Konzentration“ auf die Nervenendigungen — den nervös-muskulären Endapparat erwiesen die Forscher als hier maßgebend — eine erregende oder lähmende (bei Wirkung größerer Dosen) sei. Die Narkose fanden sie allgemein von erst die Erregbarkeit steigernder, dann nach etwa 20 Minuten dieselbe herabsetzender Wirkung. Zwischen beiden liegt eine Zeitspanne unveränderter Erregbarkeit, die bis über eine Stunde anhalten kann. Die klinischen Kennzeichen (Einwirkung auf das Zentralnervensystem) dagegen sollen unmittelbar der Stärke des Guanidins entsprechen.

Von deutschen Untersuchern, die sich mit der Guanidinvergiftung im Tierversuch beschäftigten, sind *Klinger* sowie *Frank-Stern-Nothmann* zu nennen. *Klinger* verwandte Guanidin sowie Mono- und Dimethylguanidin an Katzen und Ratten in verschiedener Menge und Wiederholung. Er verfolgte die klinischen Erscheinungen genau und hebt die große Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit der Tetanie nach Epithelkörperchenentnahme hervor, betont aber andererseits als Unterschied vor allem die Unwirksamkeit von Calciumgaben bei der Guanidinvergiftung im Gegensatz zu der parathyreopriven Tetanie. Von Wichtigkeit sind die Untersuchungen von *Frank* und seinen Mitarbeitern, die an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen vorgenommen wurden, aber das letztere Tier auch als das geeignetste darstellten. Das klinische Bild wurde genau verfolgt, ferner die Auslösung der Anfälle durch Verbindung mit bestimmten Arzneimitteln. Besonders wirksam fanden sie nun das Dimethylguanidin, das sich dem Guanidin bzw. Methylguanidin an Giftigkeit als etwa achtmal überlegen erwies. *Frank* sagt, daß die Erscheinungen dann bei den Katzen völlig der Spasmodophilie der Kinder glichen, so daß er die Beschreibung ziemlich wörtlich der bekannten Tetaniedarstellung von *Escherich* entnehmen könnte. Auch *Frank* und seine Mitarbeiter verfolgten die galvanische Erregbarkeit. Da sie die hier wechselnden Ergebnisse von *Paton-Findlay* auf Unregelmäßigkeiten durch die Narkose — die bei den vergifteten Tieren anders als bei normalen sehr ungleich einwirke — beziehen und die etwas gezwungene Erklärung der englischen Forscher nicht annehmen, es ihnen selbst aber auch nicht gelang, die galvanische Erregbarkeit bei Katzen, ohne sie zu betäuben, fortlaufend zu prüfen, zogen sie Kaninchen vergleichsweise heran, bei denen dies ohne Betäubung möglich war. Sie fanden hier die Erniedrigung des Schwellenwertes für die Öffnungs-

zuckungen und insbesondere den bezeichnenden Sturz der Kathodenöffnungszuckung regelmäßig und auch bei symptomlos vertragenen kleinen Dosen. *Paton-Findlay* betonten schon, daß die Folgen länger anhalten, selbst nach nur einer Guanidiningabe — bis zu mindestens 5 Tagen —, und noch schärfer hebt *Frank* die Nachhaltigkeit der Wirkung hervor: sie halte 3—4, ja sogar 10—14 Tage an, und erst nach 3—4 Wochen sei die vorherige elektrische Erregbarkeit wieder erreicht. Die englischen Untersucher erklären dies mit langsamer Aufnahme oder Bindung der Guanidine an die Gewebelemente, auf die sie einwirken, und geben letzterer Erklärung den Vorzug, der sich auch *Frank* mit seinen Mitarbeitern anschließt. Nach den Vorstellungen von *Noël Paton-Findlay* sowie *Frank-Stern-Nothmann* soll Guanidin eventuell in Kreatin oder in anderen Verbindungen — *Frank* nimmt Dimethylguanidin an — beim Aufrechterhalten des physiologischen Tonus der Muskulatur eine wesentliche Rolle spielen. Und dabei ist die Tätigkeit der Epithelkörperchen von maßgebender Bedeutung. Diese beherrschen, wie es *Paton* und *Findlay* ausdrücken, „den Guanidinstoffwechsel des Körpers, indem sie die Bildung der Guanidine in ungehörigen Massen verhindern. So üben sie wahrscheinlich eine ausgleichende Wirkung auf den Tonus der Skelettmuskulatur aus“. Die gewöhnliche Tätigkeit der Epithelkörperchen bestände also nicht nur darin, Guanidine im Kreislauf abzufangen und zu entgiften, sondern vor allem auch in die (Dimethyl-) Guanidinentstehung örtlich dämpfend einzugreifen (*Frank-Stern-Nothmann*). Man denkt dabei auch daran, daß Guanidin bzw. Dimethylguanidin in das ungiftige Kreatin verwandelt und so unschädlich gemacht werden könnte. Wird nun infolge Versagens der Epithelkörperchenfunktion zu viel Guanidin wirksam oder gar im Tierversuch unmittelbar dem Körper einverleibt, so schafft, wie es *Frank-Stern-Nothmann* ausdrücken, die Fixation der Guanidine an ihr Substrat eine neue Konstellation der Zentren (cerebralen, spinalen, autonom-nervösen), so daß diese in einen Zustand der Übererregbarkeit geraten. Dies hängt nach den genannten Forschern damit zusammen, daß die Bindung des Guanidins an die lebende Substanz irgend etwas mit der Ca-Bindung und dessen Verdrängung aus den Plasmakolloiden zu tun hat.

Dies leitet über zu den chemischen und physikochemischen Befunden bei der Guanidinvergiftung im Tierversuch. Von den Ca-Verhältnissen bei parathyreopräpariert und sonstiger Tetanie bzw. Spasmophilie war eingangs schon kurz die Rede.

Seit den grundlegenden Feststellungen *Jaques Loeb*, daß eine bestimmte Mengenverteilung der Ca-Ionen zu den Alkaliionen Voraussetzung für normale Erregbarkeit ist, daß eine Zunahme letzterer oder eine Entziehung von Ca-Ionen Steigerung bis zu Krämpfen verursacht, fanden zahlreiche eisnchlägige Untersuchungen statt. *Sabbatani* und seine Schüler fanden kalkentziehende Mittel für die Hirnrinde erregungssteigernd bis zu epileptiformen Anfällen, Aufbringen von

Kalklösungen dagegen die mechanische wie elektrische Erregbarkeit herabsetzend. Nach Epithelkörperchenentfernung wie bei Spasmophilie und anderen Formen von Tetanie fanden nun weiterhin zahlreiche Untersucher vermehrte Abgabe von Kalk in Harn und Faeces (z. B. *Odo* und *Starles*, *Frouin*, *Kojima*, *Mac Callum-Voeglin*) und dementsprechend einen verminderteren Ca-Gehalt im Zentralnervensystem (z. B. *Quest*, *Silvestri*, *Mac Callum-Voeglin*, *Mac Callum-Vogel*, *Aschenheim*, *Peza*, *Weigert*) und besonders im Blut (vor allem *Mac Callum* und Mitarbeiter, *Hastings-Murray*, *Meysenbug*, *Pappenheimer-Zucker-Murray*, *Neurath*, *Netter*, *Howland-Marriott*, *Katzenellenbogen*, *Cattaneo*, *Stheeman*, *György*, *Brown*, *Lachlan-Simpson*, *Kramer-Howland*, *Kramer-Tisdall*, *Weiss*, *Jacobowitz*, *Kneschke*, *Barrach-Murray-de Waard*, *Salvesen*). Andere Untersucher aber konnten derartige Befunde nicht erheben. Zum Teil wurde eine Erklärung darin gesehen, daß es sich hier nicht um eine Verminderung des Gesamtkalkbestandes zu handeln brauche, als vielmehr um eine solche nur des ionisierten Ca (nach *Róna-Takahashi* im Blute nur etwa $\frac{1}{5}$ des Gesamtkalkes). Von besonderem Interesse sind hier wiederum die Versuche von *Mac Callum-Lambert-Vogel* und dann besonders die Untersuchungen von *Trendelenburg* und *Göbel*. Dabei sind besonders wichtig die Verhältniszahlen der Ca-Ionen zum Gesamtionenbestand des Blutes, „relativer Kalkmangel“ von *Aschenheim*, und gerade hier greift die durch viele Versuche und Behandlungsmaßnahmen gestützte, schon erwähnte Auffassung von *Freudenberg-György* ein, daß eine „alkalotische Richtung“ des Stoffwechsels maßgebend ist. Ferner spielt, wenn auch im Zusammenhang mit der Ca-Verarmung noch nicht völlig geklärt, eine Phosphatstauung (evtl. nur eine relative) eine Hauptrolle. Sie wurde besonders bei ihrer Epithelkörperchen beraubten Tieren von *Greenwald*, *Hastings-Murray* und *Murray* jun. sowie *Elias-Spiegel*, aber auch von zahlreichen Untersuchern bei Spasmophilie und Tetania adulorum festgestellt und neuerdings von *Behrendt* in ihrem Einfluß auf Entionisierung des Kalkes in vorderste Reihe gerückt. Dabei scheint es sich vor allem um den säurelöslichen P. des Serums zu handeln (*Salomon*, *Freudenberg*). Auf die wichtigen Einzelbefunde kann hier nicht eingegangen werden. Vieles ist hier noch strittig, so auch ganz neuerdings wieder die grundlegende Frage, ob primäre Entionisierung von Ca (*Freudenberg*) oder Herabsetzung des Gesamt-Ca im Blutplasma (*Heubner-Günther*) das Maßgebende ist (siehe auch die Auseinandersetzungen zwischen *György* und *Blühdorn-Rohmer*). Für uns von Wichtigkeit ist noch die Einteilung von *Freudenberg-György*, je nach dem primären Angriffsort, in „Bluttetanie“ und „Gewebstetanie“, zu welch letzterer sie die Spasmophilie wie die sog. idiopathische Tetanie der Erwachsenen, ferner aber auch, was uns hier besonders angeht, die Tetanie nach Epithelkörperchenentnahme und die Guanidintetanie rechnen.

Diese Verhältnisse wurden in letzter Zeit nun gerade auch an der Guanidinwirkung geprüft, ja bei Bearbeitung derselben stehen sogar jetzt die chemischen bzw. physikalisch-chemischen Untersuchungen ganz im Vordergrund, während die anderen Gesichtspunkte meist etwas vernachlässigt wurden. Auch hier alkoholische Stoffwechselrichtung (*Wishart*, *György-Vollmer* und, wenn auch erst nach Auftreten von Krämpfen, *Gollwitzer-Meier*), Abartungen vor allem des P- und Ca-Stoffwechsels. Ziemlich übereinstimmend lauten die Angaben über ersteren, d. h. die P-Stauung, zuerst festgestellt von *Watanabe*, dann bestätigt von *György-Vollmer* sowie *Nelken*. Dagegen gehen über den Ca-Gehalt die Ansichten noch etwas auseinander. *Watanabe* fand die Kalkwerte des Blutserums zumeist erniedrigt, aber weniger deutlich als die P-Erhöhung und erst

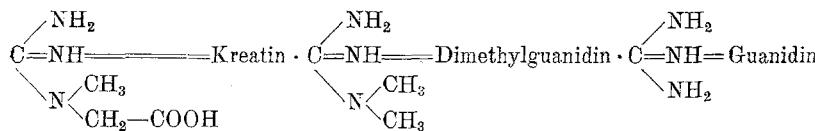
folgend; erhielten die Tiere kleine Dosen Guanidin längere Zeit, so fiel der Ca-Gehalt meist bis zur Hälfte. Ähnliches ergaben die Untersuchungen von *György* und *Vollmer*, und auch *Sharpe* sowie *Gollwitzer-Meier* fanden den Kalk des Serums gesunken (letzterer auch hier erst zur Zeit der tetanischen Anfälle). *Bayer* stellte fest, daß die Ca-Ionen des Blutes schon nach einigen Stunden herabgesetzt sind. Andererseits konnte *Nelken* keine Verminderung des Gesamtkalkgehaltes des Blutes, ja diesen bei schnell tödlichen Dosen sogar wesentlich vermehrt finden. Er selbst weist darauf hin, daß dies über die Verschiebung der Ca-Ionen noch nichts aussagt, und *Dresel* glaubt es so erklären zu können, daß der zunächst angegriffene Gewebskalk ins Blut wandert und der Gesamt-Ca-Gehalt hier daher zuerst erhöht ist und sich erst in späteren Zeiten (*Watanabe*) auch im Blute verringert. Es steht dies allerdings nicht ganz in Übereinstimmung mit *Freudenbergs* neuester Darstellung seiner „Gewebstetanie“, zu der er ja die Guanidinvergiftung rechnet. Kalkuntersuchungen des Gehirns stehen, soweit ich sehe, bei Guanidinvergiftung noch aus. Solche sind bei uns in Bearbeitung. Erwähnt werden soll noch, daß die bei Entnahme der Epithelkörperchen vor allem von *Underhill* und *Blatherwick* festgestellte Blutzuckerverminderung von *Watanabe* sowie *Frank* auch als Begleiterscheinung der Guanidinvergiftung erwiesen wurde.

Diese kurze Darstellung der chemischen und physikalisch-chemischen Verhältnisse bei der Guanidinvergiftung sollte zeigen, daß sie sich im wesentlichen mit den gleichen Befunden bei Tetanie, besonders der nach Epithelkörperchenherausnahme auftretenden, decken. Dies im Verein mit den sonstigen Kennzeichen und den durch mancherlei Versuche festgestellten Gemeinsamkeiten des Sitzes der Angriffspunkte (vor allem *Noël Paton* und seine Schule sowie *Frank*), worauf hier nicht eingegangen werden soll, hat dann der vor allem von *Noël Paton* vertretenen Auffassung, daß die parathyreoprive Tetanie im wesentlichen eine Guanidinvergiftung ist, vielfach zum Siege verholfen. Dem schließt sich denn auch *Biedl* in der letzten Auflage seines bekannten Buches „Innere Sekretion“ mit den Worten an: „Die parathyreoprive Tetanie ist eine Guanidintoxikose.“

An seiner gegenteiligen Auffassung hält, wie schon kurz gestreift, *Fuchs* fest. Er erkennt die Vergleichslinien der Guanidinvergiftung zur Tetanie nicht an. Zunächst in dem Krankheitsbild. Dies verweist er in das Gebiet der choreiformen Erscheinungen. Doch ist dazu zu bemerken, daß er zumeist kleinere Mengen dauernder gab, während die anderen Bearbeiter sich meist mehr auf akutere Vergiftungen stützen. Weiterhin zieht *Fuchs* aber vor allem zwei Punkte, die einen wesentlichen Unterschied gegenüber der Tetanie darstellen sollen, heran. Einmal die histologischen Bilder des Zentralnervensystems von Katzen nach längeren Guanidiningaben. Diese deutet er bzw. *Pollak* ganz im Sinne

einer Encephalomeningomyelitis, und zwar vor allem der Encephalitis epidemica, während *Nothmann* nur eine Schädigung der Ganglienzellen durch Gift annimmt, ein Punkt, von dem unten noch die Rede sein muß. Dasselbe ist mit dem zweiten Einwand von *Fuchs* gegen die Gleichstellung mit der parathyreopriven Tetanie der Fall, daß nämlich die bei der Epithelkörperchenentfernung so wirksame Kalkeinwirkung (s. z. B. *Mac Callum* oder die neuesten Angaben von *Salvesen*) bei der Guanidintoxikose völlig versage (*Watanabe, Klinger*). Weniger eingriffend ist *Klinger*, von *Bayer* bestätigte, Beobachtung, daß die Tiere bei der Guanidinvergiftung schneller wieder Freßlust zeigen, wobei *Bayer* als mögliche Erklärung der Freßunlust bei der parathyreopriven Tetanie den Wundschmerz heranzieht.

Da also bei der im Hinblick auf das Tetanieproblem überragend wichtigen Guanidinvergiftung immerhin noch große Meinungsverschiedenheiten bestehen und noch vielerlei zu klären bzw. festzustellen ist, haben wir neue Versuche mit Guanidin vorgenommen. Wir verwandten dabei das bisher nur vereinzelt von *Klinger* und dann besonders von *Frank* herangezogene Dimethylguanidin. Hierzu veranlaßte uns nicht nur der Punkt, daß dasselbe weit giftiger und wirksamer ist als Guanidin oder Methylguanidin, sondern vor allem die auch schon von *Frank* hervorgehobene Tatsache, daß es unter den Guanidinen dem Kreatin, also einer wichtigen körpereigenen Substanz, am allernächsten steht und so erst recht zu den biogenen bzw. proteinogenen Aminen gehört. Dabei ist auch hervorzuheben, daß es unter den bei Tetanieformen im Harn vermehrt gefundenen Guanidinen und Guanidinabkömmlingen schon von *Koch* erwähnt wird und dann besonders von *Findlay* und *Sharpe* dabei festgestellt wurde. Ich gebe nur kurz die Formeln, welche zeigen, daß sich das Dimethylguanidin nur durch eine CO_2 -Gruppe vom Kreatin unterscheidet:



Wie überhaupt die Guanidine mit dem Kreatin im Körper zusammenhängen können — beide mögen vom Cholin (des Lecithins) aus entstehen (Versuche von *Riesser, Shanks* u. a.) —, darauf gehe ich hier nicht ein, sondern verweise auf *Noël Paton*, der an eine mögliche Umkehrbarkeit der Umwandlungsvorgänge denkt, und auf die ausführliche Darstellung bei *Biedl*.

Wir verwandten zu unseren Versuchen Katzen, dem nach allen Angaben geeignetesten Versuchstier. Insbesondere zogen wir in ausgedehntem Maße als objektivste Prüfung die galvanische Erregbarkeitsmessung am Pantostaten mit Ampermeter heran, wie dies bis-

her fortlaufend nur von *Paton* und *Frank* mit ihren Mitarbeitern geschehen ist. Neben Fragen der Guanidinvergiftung selbst war unserem Versuchsplan vor allem der Gesichtspunkt zugrunde gelegt, ob wir Anhaltspunkte für direkte Beziehungen der Guanidine bzw. ihrer Wirk samkeit zu den Epithelkörperchen ermitteln könnten. Ich bemerke ausdrücklich, daß uns die in ihrem Gedankengang ähnlichen Untersuchungen von *Klinger*, die allerdings — meist an Ratten vorgenommen — zu unsicheren Ergebnissen führten, sowie einige wenige Versuche von *Noël Paton-Findlay* in derselben Linie erst nach Abschluß unserer Versuche bekannt wurden. Die auf ein gleiches Ziel, aber mit ganz anderen Mitteln gerichteten Versuche von *Bayer* und *Form* erschienen erst, als unsere Arbeit abgeschlossen war. Über alles dies siehe das Genauere unten.

Aus den Versuchen gebe ich, um Platz zu sparen, nur die für die Ergebnisse wichtigsten wieder und erwähne die anderen nur kurz. Statt Kurven gebe ich eine Reihe von bildlichen Darstellungen, welche ähnlichen von *Yanase* in seiner Arbeit über Spasmophilie nachgebildet sind, da sie mir besonders übersichtlich erscheinen.

I. Krankheitsbild der Guanidinvergiftung.

Das von uns benutzte Präparat ist *Dimethylguanidinchlorhydrat*, welches wir der Güte von Herrn Prof. *Guggenheim* von der chemischen Fabrik *Hoffmann-Laroche*-Basel verdanken. *Frank* und Mitarbeiter benutzten das Dimethylguanidinjodid. Bei Vergleich, d. h. Berechnung auf die reine Base, muß man in Betracht ziehen, daß die gleiche Menge unserer Substanz infolge des niedrigeren Atomgewichts des Chlors, verglichen mit dem Jod, mehr Base enthält. *Frank* fand 0,04 g der reinen Base pro Kilogramm Tiergewicht sicher tödlich. Bei unserem Körper erwies sich *Einspritzung unter die Haut von 0,07 g pro kg = 0,05 g Base bei Normaltieren nie als tödlich, dagegen 0,1 g pro kg = 0,07 g Base stets als tödlich* innerhalb höchstens 6—8 Stunden, meist schneller. Da der selbe Erfolg mit Guanidin erst bei etwa 0,31 g der reinen Base erreicht wird — stets ist von Katzen die Rede —, können wir auch die weit höhere Giftigkeit des Dimethylguanidins durchaus bestätigen. Nur daß wir nicht wie *Frank* und Mitarbeiter eine etwa 8 mal so große Giftigkeit, sondern eine etwa 5 mal so große fanden. Diese besondere Giftigkeit des Dimethylguanidins ist wichtig im Hinblick auf die angeführte besonders nahe Verwandtschaft mit dem Kreatin. Da 0,07 g unserer Substanz (im folgenden, so auch bei den Tabellen und Übersichten ist stets von der Gesamtsubstanz, nicht von der Base die Rede) zwar wechselnd starke Symptome erzeugte, die aber schnell vorübergingen, 0,1 g unfehlbar tödlich wirkte, ergibt sich auch aus unseren Versuchen die von allen Forschern, die sich mit solchen beschäftigten, festgestellte nahe

Grenze einer überhaupt schwerere Krankheitszeichen erzeugenden und der sicher tödlichen Menge.

Ich gebe zunächst *im Auszug die Aufzeichnungen über eine mit der tödlichen Gabe vergiftete Katze*, die in der Tat zeigen, daß die Vergiftungserscheinungen fast allen Krankheitszeichen der Tetanie entsprechen.

Schwarzer Kater, ca. 2 Jahre alt, Gewicht etwa 3800 g, in gutem Ernährungszustand, völlig gesund.

4. III. 1924. 11 Uhr 15 Min. a. m. Das Tier erhält unter die Haut 3,8 ccm einer 10 proz. Dimethylguanidin-Chlorhydratlösung, d. h. je Kilogramm Körpergewicht 0,1 g der Substanz.

11 Uhr 20 Min. Das Tier zeigt keine Besonderheiten, Pupillen reagieren prompt auf Lichteinfall.

11 Uhr 35 Min. Geringe Unruhe, Kiefer-, Zungenbewegungen; das Tier knirscht gelegentlich mit den Zähnen, streckt die Zunge mehrfach hervor.

11 Uhr 45 Min. Das Tier liegt auf der Seite, passive Bewegungen der Extremitäten lassen deutliche Steifheit erkennen. In den Gliedmaßen einzelne blitzartige Zuckungen. Das Tier steht auf, Gang ist schwankend, Pfoten führen beim Gehen einzelne Schleuderbewegungen aus.

11 Uhr 55 Min. Gehbewegungen werden schwerfälliger, leicht ataktisch, fällt öfter hin, richtet sich wieder auf.

12 Uhr 05 Min. p. m. Das Tier fällt zeitweise auf die Seite, zeigt große Schreckhaftigkeit, sucht sich zu verkriechen, in den Gliedmaßen ausgesprochene Zuckungen.

12 Uhr 15 Min. Starker Speichelfluß, Atemnot mit inspiratorischer Flanken einziehung, Hecheln, Atemfolge 120, krächzende Laute ausgestoßen, ständige Unruhe.

12 Uhr 36 Min. Blitzartig einsetzender schwerer Anfall mit spastischer Lähmung und klonischen Zuckungen der Gliedmaßen und der ganzen Körpermuskulatur. Zehen der Vorderpfoten eingeschlagen, gekrämpft, der hinteren krampfhaft gestreckt, gespreizt, Schwanz steif in die Höhe der Rückenlinie gehalten, Kopf stark nach hinten gebeugt. Sehr starker Speichelfluß. Harn geht im Strahle ab. Atemfolge 160. Pupillen aufs äußerste erweitert, unbeeinflußbar, Conjunetivalreflex nicht auslösbar, Bewußtsein erloschen. Dauer des Anfalles $2\frac{1}{2}$ Minuten. Dann treten Pupillenbeeinflussung und Bewußtsein wieder ein.

12 Uhr 44 Min. Weiter erhöhte Spannung der Muskulatur. Laufen nur mit taumelnden Bewegungen, sinkt vielfach in den hinteren Beinen zusammen und hält häufig die vorderen gekreuzt, wobei die Pfoten volar gebeugt gehalten werden.

12 Uhr 49 Min. Schnell einsetzender, äußerst schwerer tonisch-klonischer Krampfanfall mit Bewußtlosigkeit wie oben. Steifigkeit des ganzen Körpers. Muskelzuckungen von sehr schneller Folge und grobschlägig.

12 Uhr 55 Min. Bewußtsein zurückgekehrt, Steifigkeit der Muskulatur besteht weiter.

12 Uhr 59 Min. Gleicher Anfall von gleicher Stärke.

1 Uhr 03 Min. Erneutes Einsetzen der Krämpfe, starker Trismus, schwerste inspiratorische Atemnot, starke Kopfbiegung nach hinten.

1 Uhr 06 Min. und 1 Uhr 09 Min. Zwei weitere, mit kurzen Zwischenräumen aufeinanderfolgende Anfälle. Beim Abklingen kurzes Schreien, Wiederkehr der Pupillarreaktion.

1 Uhr 13 Min. Erneute Krampfanfälle. Auf ihrer Höhe fast Stillstand der Atmung mit schwerstem Kehlkopfkrampf. Die klonischen Zuckungen gehen in wechselnde Laufbewegungen über. Dauer des Krampfanfalles 2 Minuten.

1 Uhr 18 Min. Die klonischen Zuckungen setzen wieder stärker mit Laufbewegungen untermischt ein. Nach 1 Minute Abschwächung derselben, Wiederkehr der Reflexe mit gleichzeitigem Auftreten von Trismus und starkem Speichelfluß.

1 Uhr 23 Min bis 1 Uhr 36 Min. Wiederholte Zu- und Abnahme klonischer Anfälle bei vorhandener allgemeiner Muskelspannung, gemischt mit wechselnden Laufbewegungen und starkem Kehlkopfkrampf. Tier ringt nach Luft, Kiefer stark auf die herausgestreckte blutige Zunge gepreßt.

1 Uhr 37 Min. Gliedmaßen und Schweif bei passiver Bewegung biegsamer, Nachlassen der Starre.

1 Uhr 39 Min bis. 2 Uhr 38 Min. Auftreten neuer Anfälle, die nach unvollständigem Abklingen schnell ineinander übergehen. Zuckungen aber geringgradiger, beschränken sich mehr auf die vordere Körperhälfte, Atemfolge 120.

2 Uhr 39 Min. bis 3 Uhr 09 Min. Anfälle klingen ab, Gliedmaßen biegsamer, weich, ohne Steifheit, Schwanz lose, hintere Gliedmaßen gestreckt gehalten, Spannung geht allmählich zurück.

3 Uhr 15 Min. bis 3 Uhr 39 Min. Öftere leichte, kurze Anfälle. Atemfolge steigt gelegentlich bis 200. Anfälle mehr auf die vordere Körperhälfte beschränkt.

3 Uhr 44 Min. Leichter Anfall mit Laufbewegungen. Sehr oberflächliche Atmung, sehr starke Erschöpfung.

4 Uhr 01 Min. Kurzer sekundenlanger Anfall mit Laufbewegungen und klonischen Zuckungen.

4 Uhr 02 Min. Sehr starke Mattigkeit, völlige Stumpfheit.

4 Uhr 25 Min. Unter den Zeichen stärkster Erschöpfung und oberflächlichster Atmung bei erschlaffter Muskulatur kommt das Tier zum Tode.

Zwei weitere Tiere, welche $0,1\text{ g}$ Dimethylguanidin erhalten hatten, starben unter ähnlichen Erscheinungen innerhalb 2—5 Stunden.

Mehrere Tiere erhielten $0,07\text{ g}$. Sie zeigten mittelschwere Krankheitszeichen, vor allem große Schreckhaftigkeit und Wunsch nach Verkriechen, Putzbewegungen, Schreien und Jammern, Schmerzhaftigkeit bei Berühren, ja selbst bei Geräuschen, stärkeren Speichelfluß, Atemnot, Ataxien, ausgesprochene Gleichgewichtsstörung, mittlere Steifheit der Gliedmaßen, bisweilen plötzliche Zuckungen und Krämpfe, später Schläfrigkeit und Liegen auf der Seite mit ausgestreckten Gliedmaßen. Die ersten Krankheitszeichen erschienen etwas $\frac{1}{4}$ Sunde nach der Einspritzung, sie sind auf der Höhe nach etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden, klingen aber nach etwa $3\frac{1}{2}$ Stunden, in einem Falle auch schon nach etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden, ab. Die Tiere sind alle am nächsten Tage völlig erholt, keines derselben stirbt.

Bei Gaben von $0,05\text{ g}$ traten Unruhe und Ängstlichkeit, Speichelfluß, Atemnot bzw. Kehlkopfkrampf, Schreien, Putz- und Schüttelbewegungen, schleichender, steifer Gang, geringere Ataxien und Gleichgewichtsstörungen, Zittern, hier und da Zuckungen, später Schläfrigkeit hervor. Abklingen nach 2—4 Stunden.

Geringer waren die Einwirkungen von $0,03\text{ g}$. Auch hier Ängstlichkeit und Unruhe, Schreckhaftigkeit auf Geräusche, unsicherer Gang, Ohrenbewegungen und einzelne Zuckungen, später Schläfrigkeit, dann bald Erholung.

Auf Dosen von $0,02\text{ g}$ traten höchstens nur Ängstlichkeit, geringe Unruhe, hier und da geringe Zuckungen auf.

Bemerkt sei, daß bei Dosen in steigernder Höhe durch einzelne Tage getrennt irgendeine Gewöhnung nicht hervortrat, andererseits aber auch mehrfache Gaben (über gehäufte s. u.) keine Verstärkung der Einwirkung bewirkten.

In Bestätigung der Beobachtung von *Klinger* und *Bayer* zeigten auch unsere Tiere bald wieder Freßlust. Fast sämtliche Tiere, die länger lebten, wiesen aber doch ausgesprochenen Gewichtsverlust auf. Wir haben die Krankheitsbilder nur kurz gekennzeichnet. Sie entsprechen ganz den von *Noël Paton* und *Findlay*, dann von *Klinger* und von *Frank-Stern-Nothmann* geschilderten, auf die verwiesen sei. Nur das dort fast stets (außer bei *Paton-Findley*) angegebene Erbrechen der Tiere war bei uns selten. Das besonders von *Noël Paton-Findlay* sowie *Klinger* betonte in Einzelheiten individuell verschiedene Verhalten der Katzen bei der Guanidinvergiftung — bekannt auch von Tieren nach Epithelkörperchenentnahme — trat auch in unseren Versuchen stark hervor. Wir wollen nur betonen, daß wir bei unseren guanidinvergifteten Katzen alle Krankheitszeichen, die bei parathyreopräventiver Tetanie beobachtet werden, auftreten sahen, so alle die, welche *Paton-Findlay* gerade für die Katze hervorheben (Ängstlichkeit und Charakteränderung, Gewichtsverlust, Muskelzittern und Schütteln, Spasmen, Gleichgewichtsstörung, Durchfall, Schließen bzw. Halbschließen der Augenlider). Wir können uns daher dem Schlusse *Noël Patons* und *Findlays*, daß sich die Krankheitszeichen nach Epithelkörperchenherausnahme und Guanidinvergiftung (bei der Katze) entsprechen, nur ganz anschließen. Die Angriffspunkte des Guanidins im Muskelnervenendapparat, im Rückenmark und in verschiedenen Gebieten des Gehirns sind von *Paton-Findlay* und *Frank* genauer festgestellt, worauf hier nicht eingegangen werden soll. Daß bei schweren Vergiftungen das Zentralnervensystem stark beteiligt ist, ergibt sich ohne weiteres aus dem ganzen Verhalten, den Gleichgewichtsstörungen und den Anfällen mit Bewußtseinstörung.

Besonders wichtig schien uns, wie schon gestreift, ebenso wie *Noël Paton* und *Frank*, die *Verfolgung der galvanischen Erregbarkeit*. Beiden Untersuchergruppen gelang dies ja aber an Katzen ohne Betäubung nicht fortlaufend, und so betäubten *Paton-Findlay* ihre Tiere und gewannen so Ergebnisse, die *Frank* als hierdurch getrübt ansieht. *Frank-Stern-Nothmann* benutzten infolgedessen in der Regel Kaninchen, bei denen die Messung ohne Betäubung ging, und fanden hier bereits $1/2$ Stunde nach der Guanidingabe die Erregbarkeitssteigerung. Besonders kennzeichnend ist das plötzliche Stürzen der Kathodenöffnungszuckung; die Anodenöffnungszuckung fällt auch und tritt meist vor die Anoden-

schließungszuckung, falls sie nicht schon von Hause aus niedriger war. Es kam uns nun darauf an, die *Messungen an Katzen und ohne jede Betäubung* vorzunehmen, und dies gelang uns auch nach einigem Bemühen ohne weiteres. Wir steckten die Katzen in einen Sack und hielten sie so fest, ohne sie irgendwie aufzubinden. Aus dem Sack hingen frei die Körperteile, die wir benötigten, heraus, d. h. das eine Hinterbein bis hinauf zum Bauch. Das Bein wurde beim Ansetzen der Elektrode ganz lose auf der Hand liegend gehalten. Allerdings erforderten die ganzen Untersuchungen zahlreiche eingearbeitete Hilfskräfte, und so bin ich den Herren Dr. Roth, der auch die später zu schildernden Operationen vornahm, Dr. Thoelldte, Dr. König und Dr. Wanken für ihre Hilfe zu Dank verpflichtet. Ebenso wie *Noël Paton* und *Frank* setzten wir (nach gründlichster Enthaarung) die Elektrode seitlich von der Achillessehne an, um den Nervus tibialis posterior zu reizen, und nahmen die Zusammenziehung des Flexor digitorum brevis, d. h. Beugung der Zehen, als Maßstab. Von den höheren Werten gingen wir bis zu dem gerade noch die Zuckung auslösenden niedrigsten Wert herab und stellten diesen ein. Dabei machten wir dieselbe Erfahrung wie *Noël Paton-Findlay-Watson*, daß der Wert dann oft viel niedriger liegt als bei der ersten aufsteigenden Untersuchung. Besonders achteten wir darauf, daß die Untersuchungsbedingungen (Elektroden, Anlegen an denselben Punkten usw.) stets ganz die gleichen waren und das Milliampèremeter stets gleich abgelesen wurde, damit die Vergleichswerte einwandfrei waren. Daß die absoluten Zahlen aller Zuckungen individuell und zeitlich recht schwankend sind, ergibt sich aus unseren Erfahrungen wie aus dem sonst bei Guanidinvergiftung, Tetanie usw. bekannten.

Wir geben nun einige wenige Übersichten als Beispiele: Übersicht 1. und 2 und Schema 1. Wir wählten zunächst diese, obwohl hier die

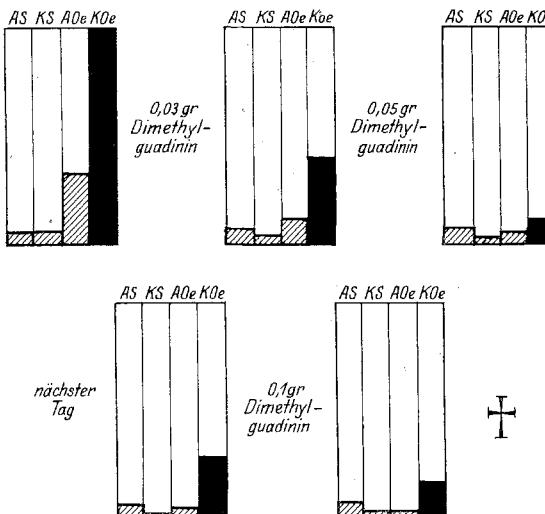
Übersicht 1 (Katze 3).

Zeit	18. III.				19. III.	20. III.	
	12 ⁸⁵	2 ¹⁵	2 ⁴⁵	4 ⁰⁰	.	.	.
ASZ.	1,2	0,08 g	—	1,1	—	0,05 g	—
KSZ.	0,3	Dimethyl-	—	0,15	—	Dimethyl-	—
AOeZ.	1,0	guanidin	—	1,1	—	guanidin	—
KOeZ.	6,0-7,0	pro Kilo	3,0	3,5	4,0	pro Kilo	1,6

Übersicht 2 (Katze 7).

Zeit	12. IV.	14. IV.	16. IV.			17. IV.		
	12 ⁰⁰	1 ²⁰	11 ⁸⁰	11 ⁴⁵	1 ⁴⁵	11 ¹⁵	12 ⁰⁰	12 ¹⁰
ASZ.	0,5	0,08 g Dimethyl-	0,7	0,05 g	0,6	0,7	0,1 g	0,8
KSZ.	0,5	guanidin pro Kilo.	0,3	Dimethyl-	0,2	0,3	Dimethyl-	0,3
AOeZ.	2,0-3,0	Keine galvan. Prü-	1,0	guanidin	0,3	0,5	guanidin	0,3-0,4
KOeZ.	8,0	fung weg. Störung	3,5	pro Kilo	1,0	2,5	pro Kilo	1,5

Schema 1 (Katze 7).



galvanischen Prüfungen aus äußeren Gründen weniger vollständig als sonst waren, weil die meisten anderen Versuche noch mit sonstigen Fragen verbunden waren. Wir verweisen aber auf die gleichen Ergebnisse, die sich aus weiterhin zu schildernden Versuchen und späteren Übersichten ergeben.

Im ganzen prüften wir nach Dimethylguanidingaben von 0,03 bis 0,1 g pro kg Körpergewicht die Kathodenöffnungszuckung vergleichsweise vorher und nachher 12 mal. Die Kathodenöffnungszuckung fiel stets schnell, bei den großen Gaben meist beträchtlicher. Wir geben aus Platzersparnisgründen nur eine allgemeine Zusammenstellung und bemerken dazu, daß die Ausgangszahlen deswegen z. T. verhältnismäßig niedrige sind, weil die Tiere z. T. auch zuvor schon Guanidin erhalten hatten. Unsere Zusammenstellung ist die folgende:

Die KOeZ. fiel von 6,0 auf 1,5 geprüft 120 Minuten nach der Einspritzung.

„	„	„	4,5	„	1,5	„	90	„	„	„	„
„	„	„	3,0	„	1,5	„	10	„	„	„	„
„	„	„	6,0	„	3,0	„	30	„	„	„	„
„	„	„	4,0	„	1,6	„	75	„	„	„	„
„	„	„	4,0	„	1,0	„	120	„	„	„	„
„	„	„	3,0	„	1,5	„	10	„	„	„	„
„	„	„	4,0	„	1,3	„	45	„	„	„	„
„	„	„	5,0	„	3,1	„	15	„	„	„	„
„	„	„	15,0	„	3,5	„	65	„	„	„	„
„	„	„	2,0	„	0,8	„	30	„	„	„	„
„	„	„	10,0	„	0,8	„	60	„	„	„	„

Wir geben aus Platzmangel nur diese Zahlen, nicht die ganzen Übersichten, bemerken aber dazu, daß die Tiere fast stets an 2 Tagen

vor der Einspritzung und auch nach dieser mehrfach geprüft wurden. Also die kennzeichnende Senkung der Kathodenöffnungszuckung trat stets schnell, auch schon 10 Minuten nach der Einspritzung, und zu meist sehr stark ein. Hinzufügen müssen wir, daß wir nur eine einzige Ausnahme beobachteten. Es handelte sich um ein hochträchtiges Tier, dessen Kathodenöffnungszuckung von 8 auf eine Gabe von 0,05 g je kg dieselbe wie vorher blieb und auch am nächsten Tag ebenso war (auch die anderen Zuckungszahlen blieben etwa die gleichen, nur die Anodenöffnungszuckung fiel auf die Hälfte). Wir hatten dieses Tier genommen, um zu sehen, ob etwa hochschwangere Tiere besonders empfindlich für Guanidinvergiftung seien, aber auch den klinischen Kennzeichen nach war dies bei diesem Tiere wenigstens keineswegs der Fall. Vielleicht ist die Katze für solche Versuche wenig geeignet, denn das bei parathyreopriven Tetanie besonders disponierende Moment der Schwangerschaft wurde von *Carlson* im Gegensatz zu Hunden bei der Katze vermißt. Unsere Katze warf 3 Tage darauf 2 tote Junge und starb dabei. Ob dies Folge der Vergiftung war, und ob die auffallende Nichtherabsetzung der Erregbarkeit irgendwie mit dem Zustand des Tieres zusammenhing, können wir nicht entscheiden.

Die Anodenöffnungszuckung fiel 5 mal, und zwar von 1,0 auf 0,5, von 1,0 auf 0,3, von 0,5 auf 0,3, von 2,0 auf 0,5 und von 2,0 auf 1,0; 3 mal blieb sie unverändert, 2 mal stieg sie sogar etwas an. Unter 5 Fällen, in welchen sie von Haus aus über der Anodenschließungszuckung lag, erreichte sie diese 2 mal und überholte sie 3 mal. Die Schließungszuckungen verhielten sich weit unregelmäßiger, nur in der Hälfte der Fälle etwa fielen sie mit ab, fast nie sehr stark.

Davon daß die Übererregbarkeit in der kennzeichnenden Form ganz der gleichen bei Entnahme der Epithelkörperchen entspricht, konnten wir uns auch in eigenen Versuchen (s. u.) überzeugen. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit denen von *Frank*, so sieht man, daß die Zahlen sehr gut übereinstimmen, vor allem die der Kathodenöffnungszuckung. Der Fall der Anodenöffnungszuckung, besonders bis unter die Anodenschließungszuckung, ist bei *Frank*, wenn auch keineswegs regelmäßig, etwas häufiger als bei uns. Die Schließungszuckungen verhalten sich dort wie hier unregelmäßig. Die Senkung der Kathodenöffnungszuckung, auf die es als kennzeichnend ankommt, ist bei uns fast noch regelmäßiger, was mit der Tierart — hier Katze, dort Kaninchen — zusammenhängen mag. Da es uns nun gelungen, Katzen auch ohne jede Betäubung zu prüfen und hierbei ganz gleichbleibend die kennzeichnende Senkungskurve der Erregbarkeit, besonders eben den typischen Sturz der Kathodenöffnungszuckung, zu erhalten, so glaube ich, daß dies die Annahme von *Frank* und seinen Mitarbeitern begründet bzw. beweist, daß die Unregelmäßigkeiten in den Befunden von *Paton-Findlay* in

der Tat auf Beeinträchtigung der gültigen Werte durch die Betäubung gerade an vergifteten Tieren beruhen. Vor allem aber konnten wir auch unmittelbar an nichtbetäubten Katzen die elektrische Übererregbarkeit in der von der Tetanie und parathyreopriven Tetanie her bekannten Form als stets auftretende Erscheinung der Guanidinvergiftung feststellen.

Auch wir fanden das sehr schnelle Eintreten der Übererregbarkeit nach Einspritzung des Dimethylguanidins, einmal schon bevor deutliche Krankheitszeichen sich ausbildeten. *Frank* stellte dies auch durch sehr kleine keinerlei Krankheitserscheinungen verursachende Gaben fest. Wir sind unter 0,02 g Dimethylguanidin nie heruntergegangen. Die von *Frank* betonte Nachwirkung der Guanidinübererregbarkeit über 3—4, ja 10—14 Tage, hatten wir weniger Gelegenheit nachzuprüfen, da die Tiere infolge größerer Gaben sehr bald starben oder wir sie nach wenig Tagen mit höheren Dosen vergifteten, da wir vornehmlich das akute Folgenbild beobachten wollten (nur 3 Tiere vergifteten wir chronisch, um das histologische Bild, s. u., zu verfolgen). Immerhin fanden auch wir in mehreren Fällen, daß die Wirkung über Tage anhielt, die Kathodenöffnungszuckung niedrig blieb oder langsam etwas wieder anstieg. Jedoch hatten wir auch mehrere Erfahrungen, daß die Einwirkung nicht vorhaltend war, sondern die Kathodenöffnungszuckung nach 1—2 Tagen die alte Höhe wieder erreichte. Aber auch in den Übersichten von *Frank-Stern-Nothmann* belegt eigentlich nur die zweite die wochenlange Wirksamkeit, während in der Übersicht 4 die Kathodenöffnungszuckung nach kaum 3 Tagen, in Übersicht 5 (bei der zweiten Gabe von 0,3 Guanidin) nach 2 Tagen die alte Höhe wieder erreichte. Daß dabei in der Nachwirkung größere Schwankungen und „steile Kurven“, wie *Frank* es nennt (d. h., daß die Öffnungszuckungen schwerer als zuvor auslösbar sind), auftreten können, beobachteten wir auch. Die Dauer der Einwirkung erscheint mir ein Punkt, der noch nicht genügend festgelegt ist und vor allem anscheinend sehr wechselt. Gegenüber der Nachhaltigkeit der dauernd bestehenden Übererregbarkeit nach Epithelkörperchenentfernung scheint mir hier ein Unterschied zu bestehen, der leicht verständlich, aber auch wichtig ist. Die von *Noël Paton, Findlay* und *Watson* aufgestellte Behauptung, daß die elektrische Übererregbarkeit kein Maßstab für die Schwere der Krankheitszeichen ist oder wenigstens kein unbedingter, können wir auch bestätigen. Es hängt dies offenbar mit den verschiedenen Angriffspunkten zusammen: der „nervös-muskuläre Endapparat“ für die galvanische Übererregbarkeit, das Zentralnervensystem für die klinischen Folgen, wie dies die englischen Forscher feststellten.

Nach allem Geschilderten sprechen auch unsere Versuche im Hinblick auf alle Kennzeichen unter Einschluß und besonderer Betonung der typischen elektrischen Übererregbarkeit für die von *Paton-Findlay* auf-

gestellte, von *Frank* und seinen Mitarbeitern erhärtete Auffassung, daß die *Guanidin-* bzw. *Dimethylguanidinvergiftung* — wenigstens in ihren akuten Formen — der *parathyreopriven Tetanie entspricht, daß diese also höchstwahrscheinlich eine Vergiftung mit Guanidinen oder nahe verwandten Körpern darstellt.*

Die dauerndere Vergiftung war nicht der direkte Zweck unserer Versuche. Immerhin, da wir solche für histologische Zwecke benötigten (s. u.), haben wir doch auch 3 Tiere fortlaufend durch Wochen hindurch vergiftet. Diese Tiere, welche 0,02 g Dosen jeden Tag erhielten, zeigten weit weniger hervorstechende Krankheitszeichen (s. o.). Gemeinsam war den Tieren eine ausgesprochene „Charakterveränderung“, die bei allen überhaupt einige Tage am Leben bleibenden Tieren auffiel. Nachdem diese zunächst unter der unmittelbaren Einwirkung des Guanidins scheu und reizbar wurden, waren sie später besonders zutraulich und ruhig. Dies fiel auch bei den Tieren auf, die von Hause aus bösartig waren. Die Tiere wurden bei den lang fortgesetzten Gaben immer ruhiger, stumpfer und träger. Auch magerten sie — bis auf eines — allmählich ab. Bei einem Tier, welches allerdings zunächst größere Dosen bekommen hatte und dann erst jeden Tag 0,02 g, beobachteten wir, daß, wie dies *Klinger* schildert, das Tier oft wie ein „gotischer Dachspeier“ mit hohem Rücken, den Kopf zu Boden gesenkt, erstaunlich lange unbeweglich dastand, oder auch ein Hinterbein, aber ohne Krampf oder Tonuserhöhung, in die Luft streckte, wie dies *Frank-Stern-Nothmann* beschreiben.

II. Beeinflussung der Guanidinvergiftung durch Kalkzufuhr.

Wie eingangs schon erwähnt, bezeichnet *Klinger* als auffallendsten Unterschied der Guanidinvergiftung gegenüber der postoperativen Tetanie „die so ungleiche Wirksamkeit der Ca-Salze“, und *Fuchs* führt dies als einen Hauptgrund gegen die Gleichstellung der Guanidinvergiftung mit der parathyreopriven Tetanie ins Feld. Bei letzterer nach den Feststellungen von *Mac Callum* und zahlreichen anderen Untersuchern bei den verschiedensten Tieren, auch bei Katzen, wie dies auch *Farner-Klinger* angeben, durch CaCl_2 oder andere lösliche Kalksalze schnelle Besserung, oft anscheinende Heilung, wenn auch nur vorübergehend, durch immer wiederholte Ca-Gaben sogar Ausbleiben der Folgen (*Salvesen*). Bei den Guanidinvergiftungen dagegen Versagen noch größerer Ca-Dosen. Dies stellte *Watanabe* fest, und auch *Klinger* sagt, „ein Einfluß der Injektionen war nicht zu erkennen“. *Watanabe* fand bei Guanidinvergiftung auch — im Gegensatz zur parathyreopriven Tetanie (*Underhill* und *Blatherwick*) — die Hypoglykämie durch Kalk unbeeinflußbar. Nach diesen Erfahrungen also werden durch Kalk die schweren Folgen der Guanidinvergiftung nicht herabgesetzt, das Leben schwerer vergifteter Tiere wird nicht verlängert. Allerdings fand *Watanabe* doch,

daß die tetanischen Reizerscheinungen sich zuweilen linderten, und *Noël Paton-Findlay* sahen in einem Versuche, daß nach Kalkdarreichung sich die vergiftete Katze wohler zu fühlen schien; ein Teil der Krankheitszeichen schien geringer, ein anderer hielt an. In einem zweiten Fall aber erschienen diese nach Kalk sogar stärker als zuvor. Wenn nun diese Untersucher — im Gegensatz zu *Klinger* und *Fuchs* — die Ähnlichkeit der Kalkeinwirkung auf die Krankheitszeichen bei Tetania parathyreopriva und Guanidinvergiftung sogar als einen Vergleichspunkt ansprechen, so mag, was den Erfolg auf die Symptome betrifft, ein derartiger Schluß auch nach den von *Paton-Findlay* selbst berichteten 2 Versuchen allerdings fraglich erscheinen, durchaus bemerkenswert aber scheint mir, daß die englischen Forscher, wie sich aus den Tabellen der 2 Versuche ergibt, doch bei den vergifteten Katzen eine durch Kalk bewirkte Wiederherabsetzung der elektrischen Erregbarkeit, besonders Erhöhung der hier wichtigsten Kathodenöffnungszuckung, feststellen konnten. Da dies sonst nicht verfolgt zu sein scheint, aber von grundlegender Bedeutung ist, erschien mir diese Frage erneuter Prüfung wert.

Wir verwandten 1 proz. CaCl_2 -Lösung und gaben meist 10 ccm unter die Haut, öfters wiederholt. Wirstellten diese Versuche bei 3 Vergiftungen an. In einem Falle, bei einer tödlichen Gabe von 0,1 g Dimethylguanidin, erhielt das Tier $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Einspritzung, als die Krankheitszeichen noch nicht auf der Höhe waren, Kalk und dann, als die schweren Erscheinungen aufgetreten waren, nach $\frac{1}{4}$ Stunde, nach weiteren $\frac{3}{4}$ Stunden und weiteren 50 Minuten stets wieder Kalk, im ganzen etwa 40 ccm. Die Erscheinungen verliefen ganz wie sonst, besserten sich in nichts, und das Tier starb 2 Stunden 35 Minuten nach der Guanidineinspritzung. In den beiden anderen Fällen handelte es sich um Vergiftung mit 0,07 g Dimethylguanidin, die ja bei den Tieren nicht tödlich verläuft. In einem Falle wurde der Kalk 35 Minuten nach der Einspritzung des Dimethylguanidins, nachdem die Erscheinungen schon eingesetzt hatten, und dann nach 35 Minuten nochmals, gegeben. Das Tier bekam keinen Krampfanfall mehr, schien sich auch auf die Kalkzufuhr wohler zu fühlen und erholte sich schneller als die meisten Tiere. Doch ist hieraus irgendein Schluß natürlich nicht mit Bestimmtheit zu ziehen. In dem dritten Falle wurde der Kalk am Tage nach der Vergiftung, die mit mittelschweren Erscheinungen verlaufen war, gegeben. Das Tier hatte sich schon erholt, ein klinischer Einfluß war also nicht mehr feststellbar. Unsere Befunde stimmen also mit denen der anderen Untersucher darin überein, daß bei tödlicher Guanidindose eine Besserung oder Rettung nicht zu erzielen ist.

Von besonderem Interesse war aber in diesen Fällen eben doch die elektrische Prüfung. Bei dem einen Tier, das im Anfall, vergiftet mit

0,07 g Dimethylguanidin, Kalk erhielt, stieg die Kathodenöffnungs-zuckung auf beide Kalkspritzen hin jedesmal wieder merklich an.

Übersicht 3 (Katze 8, Ausschnitt).

Zeit:	16. IV.			17. IV.						
	11 ³⁰	12 ³⁵	1 ²⁰	11 ⁰⁰	12 ⁰⁵	12 ²⁰	12 ⁴⁰	1 ¹⁰	1 ¹⁵	1 ⁴⁰
ASZ.	1,0	0,05 g	0,8	2,0	0,07 g	1,5		2,5		2,2
KSZ.	1,5	Dimethyl-	0,5	0,5	Dimethyl-	0,4	CaCl ₂ -	0,5	CaCl ₂ -	0,5
AOeZ.	1,5-2,0	guanidin	0,5	1,0	guanidin-	1,0	Lösung	0,7	Lösung	0,7
KOeZ.	3,0-4,0	pro Kilo	1,3	5,0	pro Kilo	3,1		5,0		7,0

Wichtiger war das andere Tier, denn hier wurde am gleichen Tier erst die Vergiftung mit 0,07 g Dimethylguanidin durchgeführt, mit der Kalkdarreichung am nächsten Tag, und dann die tödliche Vergiftung mit 0,1 g Dimethylguanidin mit baldiger Ca-Zufuhr (die zweite Vergiftung 4 Tage nach der ersten). Hier ist unmittelbarer Vergleich möglich. Es zeigte sich, daß die Erregbarkeit am nächsten Tag nach der geringeren Vergiftung auf 2 malige Kalkzufuhr jedesmal, das erstmal aber viel deutlicher, wieder fiel, während bei der späteren tödlichen Vergiftung mit 0,1 g Dimethylguanidin alle Kalkgaben ohne jede Einwirkung auch in dieser Hinsicht blieben. Ich gebe die Befunde dieses Tieres an der Hand einer Übersicht und bemerke nur dazu, daß vor Anfang dieser dies Tier auch schon mit 0,02 g und 0,03 g Dimethylguanidin vergiftet worden war.

Übersicht 4 (Katze 2).

Zeit:	19. III.			20. III.			22. III.			24. III.					25. III.				
	11 ⁰⁰	12 ⁰⁰	2 ²⁰	12 ⁰⁰	1 ¹⁰	1 ²⁵	2 ⁴⁰	2 ⁵⁰	4 ⁰⁰	4 ³⁰	10 ³⁰	14 ⁵	21 ⁵	24 ⁵					
ASZ.	1,3	0,05 g	0,9	1,0	1,8	0,07 g	1,5	1 ccm	1,0	1,5	1,0				1,0	1,0			
KSZ.	0,3	Dimethyl-	0,4	1,0	0,2	Dimethyl-	0,5	Para-	0,5	0,5	0,2				0,3	0,3			
AOeZ.	1,0	guanidin	0,6	1,4	1,0	guanidin	0,5	threo-	0,2-0,3	0,5	0,5				2,5	1,5			
KOeZ.	6,0-7,0	pro Kilo	1,5	6,0	4,5	pro Kilo	1,5	idin	1,5	1,5	1,0	1,5			CaCl ₂ -Lösung	3,0	2,0		

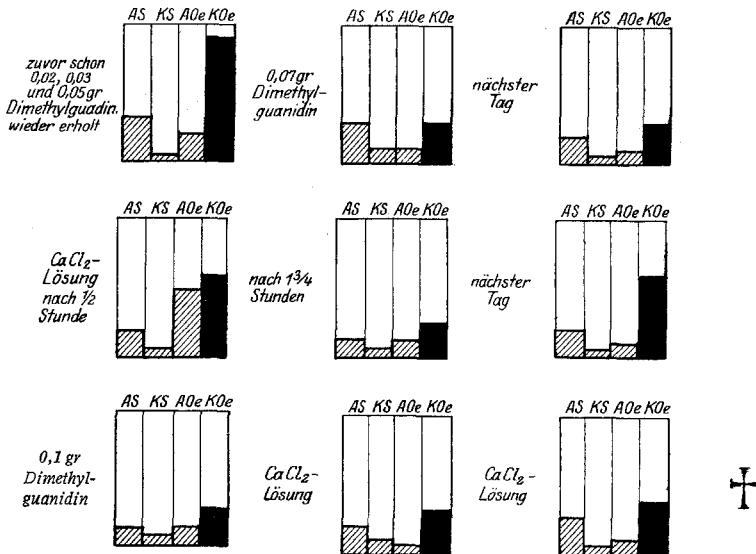
Übersicht 4 (Fortsetzung).

Zeit:	25. III.				27. III.				28. III.									
	3 ³⁰	3 ⁵⁰	4 ⁰⁵	4 ⁴⁰	1 ¹⁰	11 ²⁵	1 ⁰⁵	1 ¹⁵	1 ³⁰	1 ³⁵	1 ⁴⁵	1 ⁵⁰	2 ¹⁵	2 ³⁵	3 ⁰⁰	3 ²⁵		
ASZ.	0,6		0,6	0,7	1,0	1,0	0,1 g	0,7	0,7		1,0		1,2		1,0			
KSZ.	0,3		0,3	0,3	0,3	0,3	Dimethyl-	0,5	0,5		0,5		0,3		1,0			
AOeZ.	0,6		0,6	1,5-2,0	0,5	0,5	guanidin	0,7	0,4	0,3-0,4	0,5		0,5		0,8			
KOeZ.	1,2		1,5	2,5	2,8	2,5-3,0	pro Kilo	1,5	2,0	CaCl ₂ -Lösung	2,0	CaCl ₂ -Lösung	1,8-2,0	CaCl ₂ -Lösung	1,5	CaCl ₂ -Lösung		

Dies Tier zeigt zunächst ziemlich deutlich eine die gesteigerte Erregbarkeit herabsetzende, d. h. die Öffnungszuckungen hinaufsetzende Beeinflussung durch den Kalk, aber nur von kurzer Dauer, und gleichzeitig, daß die Wirkung aber dann bei der schweren Vergiftung völlig versagt.

Diese bei nicht tödlichen Dosen die galvanische Erregbarkeit wieder mindernde Einwirkung des Kalkes scheint mir — wenn auch hier noch mehr Untersuchungen nötig sind — mit den gleichlautenden Feststellungen von *Paton-Findlay* wichtig, d. h. eben die Tatsache, daß *Kalkzufuhr doch bei der Guanidinvergiftung grundsätzlich einen Einfluß ausübt*. Es will mir scheinen, daß man infolgedessen hier keinen durchgreifenden Unterschied sehen darf, der die Vergleichung der Guanidinvergiftung mit der parathyreopriven Tetanie in dieser Hinsicht verbietet, sondern daß hier in erster Linie *Mengenunterschiede* maßgebend sind. Man muß dabei ja daran denken, daß solche Mengen Guanidin,

Schema 2 (Katze 2).



wie sie hier künstlich eingeführt werden, bei der parathyreopriven Tetanie sicher nicht in Wirksamkeit treten. Diese Auffassung scheint mir um so mehr richtig, als sie ganz besonders gestützt wird durch die bemerkenswerte Feststellung von *Berkeley* und *Beebe*, daß auch bei parathyreopriven Tetanie die Kalkzufuhr vollkommen versagt, wenn die Tiere auf Fleischkost gesetzt sind. Man bedenke dabei wieder die Verwandtschaft des Kreatins zum Guanidin bzw. Dimethylguanidin. Das Grundlegende bei der parathyreopriven Tetanie und wohl überhaupt Tetanie sind eben die giftig wirksamen Guanidinbasen, wie auch *Noël Paton* und *Findlay* dies, und nicht die Kalkstoffwechseländerung, mit Recht als das erste betonen. Hierauf hat die Kalkzufuhr an sich keinen Einfluß. So fanden auch *Burns* und *Sharpe* bei parathyreopriven Tetanie die Vermehrung der Guanidine bei Kalkeinver-

leibung — trotz Besserung der tetanischen Symptome — unbeeinflußt. Die durch die Guanidine irgendwie bewirkte Änderung des Phosphat- und Ca-Stoffwechsels und vor allem der Gesamtionenkonstellation, aber ist erst Mittlerin der Übererregbarkeit und klinischen Krankheitszeichen, und diese können daher durch Kalkzufuhr, wobei neuerdings auch an eine Wirkung nicht des Ca als solchen, sondern der H-Ionenverschiebung gedacht wird, günstig beeinflußt werden. Diese ist somit keine ursächliche, sondern eine symptomatische Behandlung, und daher ihr auch bei der parathyreopriven Tetanie nur vorübergehender Einfluß. Im Grunde — Wiederfallen der galvanischen Übererregbarkeit — ist die Kalkbeeinflussung auch bei der Guanidinvergiftung feststellbar. Die die schweren Krankheitszeichen aufhebende und unter Umständen das Leben rettende Einwirkung aber versagt, wenn die ursächlich grundlegenden Guanidine in zu großen Mengen wirksam sind — bei der parathyreopriven Tetanie, wenn Fleischnahrung gegeben wird, und erst recht bei unmittelbarer Einverleibung weit größerer Guanidinmengen, als sie wohl je im Körper selbst, auch nach Entfernung der Epithelkörperchen, entstehen. Dabei ist daran zu erinnern, daß nach den Feststellungen von *Noël Paton* und *Findlay* die galvanische Übererregbarkeit und die schweren Krankheitszeichen, wie Krämpfe usw., verschiedenen und voneinander nicht unmittelbar abhängigen Angriffspunkt haben, jene den neuro-muskulären Apparat, diese das Zentralnervensystem. Was ersteren betrifft, so läßt sich in diesem Zusammenhang auch daran erinnern, daß *Fühner* schon fand, daß beim Kaltblüter die Wirkung des Guanidins (auf den Froschmuskel) durch Kalk aufgehoben wird. Und ähnlich liegt wohl auch die Beobachtung von *Burns* und *Watson*, daß bei Guanidinvergiftung die lähmende Wirkung auf die Vagusendigungen im Herzen durch Kalkgaben beseitigt werden kann. *Einen grundsätzlichen Einwand gegen die Gleichstellung der (parathyreopriven) Tetanie und der Guanidinvergiftung also darf man m. E. aus dem verschiedenen Verhalten der Kalkzufuhr im Endergebnis nicht ableiten.*

III. Die histologischen Befunde bei der Guanidinvergiftung.

Der andere Haupteinwand, den *Fuchs* gegen die Guanidintheorie der Tetanie, besonders der parathyreopriven, anführt, und den er am genauesten behandelt, sind seine Befunde bei histologischer Untersuchung des Zentralnervensystems. Er sowie *Pollak*, der die mikroskopische Untersuchung sehr eingehend mitteilte, fassen die bei guanidinvergifteten Katzen gefundenen Veränderungen im Gehirn, Rückenmark und Pia als echt entzündliche auf, d. h. als eine Encephalomeningomyelitis. *Fuchs* betont dies im Gegensatz zu den bei Tetanie nie mit Regelmäßigkeit gefundenen Veränderungen des Nervensystems, und später setzte er den Erfolg der Guanidinvergiftung der Encephalitis epidemica

v. Economos gleich. *Bayer-Form* erwähnen kurz, daß sie bei chronischen Guanidinratten auch reichlich encephalitische Infiltrate gefunden hätten. Im Gegensatz zu *Fuchs-Pollak* hat jüngst *Nothmann* mitgeteilt, daß er bei einer Katze nach 4 maliger Einverleibung unterwirksamer Guanidin-gaben bei Untersuchung des Zentralnervensystems (*Henning*) keine spezifischen Befunde erheben konnte, sondern nur diffuse starke Schädigung der Ganglienzellen der Großhirnrinde und weniger im Rückenmark, sowie progressiv und regressiv veränderte Gliazellen mit Neurophagocytose, in der Pia Hyperämie und wenig ausgeprägte Rundzellen-infiltrate gefunden habe. *Nothmann* betrachtet diese Veränderungen im Gegensatz zu *Fuchs-Pollak* als rein toxische Schädigungen, wie sie nicht kennzeichnend auch bei Tetanie von einer Reihe von Untersuchern gefunden worden seien. Auch *Kirschbaum* betont (bei Hunden) vorwiegend degenerative Prozesse, vor allem in der Hirnrinde, und meint auch, daß die Frage der entzündlichen Reaktionen noch nicht geklärt sei. *Rosental* verfolgte die Veränderungen des Zentralnervensystems bei akuter und chronischer Guanidinvergiftung genau, besonders im Hinblick auf die amöboiden Gliazellen. Im allgemeinen fand er destruktive Veränderungen der Ganglienzellen und Gliazellabartungen. In einem Falle spricht er zwar von „toxischer Encephalitis“, aber nur weil sich hier Abräumvorgänge fanden. Eine eigentliche Entzündung, insbesondere exsudative Vorgänge oder Zellanhäufungen um Gefäße oder dgl., werden nicht erwähnt.

Eine Nachprüfung schien wegen der grundsätzlichen Bedeutung der Frage wichtig. Ich habe daher Gehirn und Rückenmark sämtlicher Katzen fortlaufend histologisch untersucht. Mit bloßem Auge fand sich Hyperämie des Gehirns und der Pia, sonst keine Besonderheiten. Mikroskopisch konnte ich im Zentralnervensystem der akut vergifteten Tiere keinerlei Veränderungen finden, was auch mit den sonstigen Feststellungen, soweit hier überhaupt mikroskopisch untersucht wurde, übereinzustimmen scheint. Nur *Rosental* fand mit feinsten Untersuchungsmethoden auch bei der Frühvergiftung schon geringe mikroskopische Veränderungen. Zumeist auf jeden Fall *haben die im Verlaufe einer Reihe von Stunden bewirkten Tode noch kein histologisch nachweisbares, oder auf jeden Fall kein zureichendes histologisches Substrat*. Hier ist offenbar dem eingangs Dargelegten entsprechend die *maßgebende Veränderung nur chemisch bzw. physiko-chemisch zu fassen* und nachweisbar, eine Frage, die bei uns noch in Bearbeitung ist.

Anders aber liegen offenbar die Verhältnisse, wenn die Tiere länger leben und vor allem fortlaufend mit Guanidinen vergiftet werden (s. die obigen Literaturangaben). Hier standen mir zunächst 4 Tiere, die noch 3 Tage, und 1 Tier, das noch 8 Tage lebte, zur Verfügung, Tiere, die 2- bzw. 3 mal Dimethylguanidin von 0,03—0,07 g erhalten hatten (z. T.

handelt es sich um Tiere nach Herausnahme eines Teiles der Epithelkörperchen, s. unten). Weiterhin untersuchte ich Gehirn und Rückenmark von einem Tiere, das im Verlaufe von 11 Tagen Dimethylguanidin-einspritzungen von je 1 mal 0,02, 0,03, 0,05, 0,07 und 0,1 g erhielt und an letzterer dann schnell einging. Von allen diesen Fällen will ich nur kurz zusammenfassend sagen, daß ich Degenerationen von Ganglienzellen und Gliazellwucherungen bzw. Neurophagocytose fand, bei dem letzten Tier am stärksten, aber doch nie sehr hochgradig. Ich brauche diese Befunde nicht genauer zu schildern, weil sie im Grunde die gleichen, aber weniger hochgradig waren als die bei chronischer Vergiftung gleich zu erwähnenden. *Betonen will ich aber, daß sich bei diesen 6 Tieren nirgends etwas fand, was irgendwie als Entzündung zu deuten gewesen wäre.*

Aber man kann den Einwand erheben, daß es sich auch hier noch um zu akute Vergiftungen handelte, und dasselbe ließe sich vielleicht auch gegen den von *Nothmann* beschriebenen Fall (wie lange das Tier überlebte, ist nicht angegeben) einwenden. *Fuchs* erhab seine Befunde ja auch an Tieren, die, ganz chronisch vergiftet, längere Zeit gelebt hatten. Ich habe deshalb 3 Tiere durch längere Zeit hindurch vergiftet, um ihr Zentralnervensystem zu untersuchen. Das erste dieser Tiere war zunächst zu den anderen Versuchen mitbenutzt worden: es erhielt am 16. IV. 0,05, am 17. IV. 0,07 g Dimethylguanidin und dann vom 23. IV. bis 5. V. 10 mal 0,02 g, im ganzen also 0,32 g Dimethylguanidin je kg Körpergewicht in 20 Tagen. Klinische Kennzeichen dieses Tieres sind schon oben mit erwähnt. Die beiden anderen Tiere erhielten von vornherein nur 0,02 g Dimethylguanidin. Die eine dieser Katzen (Katze 13) zunächst durch 13 Tage, mit Ausnahme eines Tages täglich, dann durch 22 Tage jeden 2. Tag und endlich durch 15 Tage jeden 3. Tag, im ganzen also innerhalb von etwa 7 Wochen 27 mal 0,02 g je kg Körpergewicht, d. h. 13,5 ccm der 10 proz. Lösung des Dimethylguanidins = 1,33 g der Substanz. Vor der ersten Einspritzung war die Kathodenöffnungszuckung 7—8, sie ging nach mancherlei Schwankungen bis auf 0,7 zurück, die Anodenöffnungszuckung von 1,0 auf 0,5. In der letzten Zeit wurde mehrfach nach 3 tägigem Zwischenraum der Einspritzungen vor der neuen Einspritzung und dann 20 Minuten nach dieser geprüft, und dann ging die wieder etwas gestiegene Kathodenöffnungszuckung stets wieder weiter zurück, so von 1,5 auf 0,7. Die Krankheitszeichen bestanden in leichter Steifheit, Ängstlichkeit, Lecken, Kopfschütteln und sonstigen leichten Symptomen nach den Spritzen, die aber schnell zurückgingen. Eine Zunahme der Wirkung trat nicht ein. Das Körpergewicht ging allmählich zurück. Im ganzen wurde das Tier viel ruhiger und zutraulicher. Die Katze 14 erhielt in den ersten 12 Tagen mit Ausnahme eines Tages jeden Tag, in den folgenden 20 Tagen jeden 2. Tag und endlich dann in 15 Tagen 4 mal 0,02 g Dimethylguanidin

je kg Körpergewicht, im ganzen also in fast 7 Wochen 25 Einspritzungen, d. h. 11,45 ccm einer 10 proz. Lösung des Dimethylguanidins = 1,145 g der Substanz. Die Kathodenöffnungszuckung, die bei diesem Tiere schon anfänglich sehr niedrig war, fiel nur wenig, die Anodenöffnungszuckung ging von 1,2 auf 0,3 zurück, schwankte aber stark. Krankheitszeichen und Verhalten der Katze waren ganz wie bei Katze 13, nur nahm in diesem Falle das Körpergewicht nicht dauernd ab.

Die 3 letztgenannten chronisch (3—7 Wochen) guanidinvergifteten Katzen können wir histologisch wieder zusammenfassen. Ich bemerke kurz, daß Gehirn und Rückenmark von allen Katzen teils in Formol, teils in absolutem Alkohol fixiert, nach van Gieson, mit Hämatoxylin-Eosin, mit Scharlach R, nach Bielschowsky, mit meiner Markscheidenmethode, nach der *Nissl*-Methode und mit Pyronin-Methylgrün gefärbt wurden. Die Befunde bei diesen 3 Katzen waren die gleichen wie die bei den oben genannten mit häufigeren Guanidinspritzen, die dann noch einige Zeit lebten, nur hier in weit gesteigertem Maße. Besonders in die Augen fallend waren die Veränderungen der Ganglienzellen, und zwar bei weitem am stärksten in der Rinde, geringer in tieferen Hirnabschnitten sowie auch im Rückenmark. Die Ganglienzellen vor allem der Hirnrinde sind nur zum kleinsten Teil wohlerhalten. Sie zeigen verklumpte, oft ganz pyknotische Kerne, häufig ganz geschrumpfte und nicht selten auch gar keine. Die ganzen Zellen sind oft sehr klein, stark geschrumpft, von ganz unregelmäßigen Umrissen. Ihre *Nissl*-Schollen sind zumeist hochgradig verändert; sie sind teilweise verklumpt, ganz unregelmäßig, zum großen Teil auch gelöst. Es liegen also alle Zeichen hochgradigster allgemeiner degenerativer Veränderungen der Ganglienzellen vor. Diese entsprechen völlig dem allgemein von den Degenerationen dieser Zellen Bekannten und tragen keinerlei besondere kennzeichnende Merkmale an sich. Es fällt nun noch ein anderes hier sehr deutlich auf, und zwar ganz besonders an den tieferen Rindenschichten, nämlich ausgesprochene Neurophagocytose. Diese findet sich hier allerdings bei Vergleichspräparaten gesunder Katzen auch, Mengenunterschiede aber springen in die Augen. Bei den Tieren mit chronischer Guanidinvergiftung sind in der Rinde stellenweise und weit verbreitet oft fast alle Ganglienzellen oder wenigstens die meisten in ihrem stark veränderten Zustand geradezu umgeben von gewucherten Gliazellen, die sich z. T. in Einkerbungen der entarteten Ganglienzellen einlagern. Zuweilen waren diese Zellen so zahlreich und zunächst allein in die Erscheinung tretend, daß es schwer war, die Ganglienzellen überhaupt wahrzunehmen. Diese Befunde der Ganglienzellendegeneration und Neurophagocytose sind in diesen Fällen überaus ausgesprochen ausgebildet, aber auch das einzige besonders Auffallende. Daneben ist noch stellenweise und in geringem Maße eine Vermehrung der Gliazellen wahrzunehmen. Eine solche der

faserigen Glia trat nicht hervor. Die *Bielschowsky*-Methode zeigte keinerlei Veränderungen der Neurofibrillen (außerhalb der Ganglienzellen), die Markscheidenmethode keinen Ausfall solcher. Auch traten nirgends Körnchenzellen oder dergleichen bei Scharlach-R-Färbung zutage. Hier zeigen allerdings die Endothelien der kleinen Gefäße oft fortlaufend ausgedehnte Verfettung, aber Vergleichsschnitte von unbehandelten Katzen wiesen ganz das gleiche auch im selben Ausmaße auf. Insbesondere bestanden nirgends Zellanhäufungen um die Gefäße, nirgends Mantel von Rundzellen oder Plasmazellen, den Bildern der Encephalitis entsprechend. Nur bestand mäßige Hyperämie im Gehirn und auch in der Pia. In letzterer fanden sich um die Gefäße auch einige Rundzellen, aber auch hier nirgends Anhäufungen derselben. Von Interesse waren noch Veränderungen am Kleinhirn. Hier fanden sich Purkinjesche Zellen oft in degenerativem Zustande. Die Kerne waren geschrumpft, dunkel, mißgestaltet, die Zellen hatten oft ihre schön ausgebildete Gestalt verloren, waren abgeflacht, unregelmäßig, verkleinert und standen ganz unregelmäßig schräge („luxiert“). Dies war an einer größeren Zahl dieser Zellen wahrnehmbar. Auch *Pollak* sowie *Kirschbaum* haben Veränderungen im Kleinhirn festgestellt, und es mag dies im Hinblick darauf von Bedeutung erscheinen, daß die guanidinvergifteten Tiere meist starke Gleichgewichtsstörungen erkennen lassen.

Fassen wir zusammen, so fanden wir bei Tieren, die mit kleinen Dimethylguanidingaben lange am Leben erhalten wurden, resp. bei chronischer Einwirkung, wohl ausgesprochene *degenerative Erscheinungen von seiten der Ganglienzellen mit reaktiven Gliazellerscheinungen, aber nirgends etwas, was irgendwie als Encephalitis, als Entzündung zu deuten gewesen wäre*. Unsere Befunde stehen vielleicht hinter denen von *Nothmann* und *Kirschbaum* noch etwas zurück, schließen sich diesen aber auch in ihrer Deutung völlig an. Denn diese beiden Untersucher betonen auch, daß ihre Befunde am Gehirn vornehmlich degenerativer Natur waren im Gegensatz zu der Auffassung von *Fuchs - Pollak*. *Nothmann* sieht in ihnen Giftschädigungen des Zentralnervensystems, wie solche von verschiedenen Untersuchern auch bei Tetanie festgestellt worden seien, die aber nichts Kennzeichnendes an sich haben. Das ist in der Tat der Fall, und bei Tetanie, besonders auch parathyreopriven, sind ähnliche als durch Giftwirkung bedingt aufgefaßte Entartungen der Ganglienzellen u. dgl. von *Mac Callum*, *Edmunds*, *Blum-Marx*, *Vassale* und *Donaggio*, *Mollgaard*, *Capobianco*, wenn auch kaum als regelmäßiges Kennzeichen der Tetanie, beschrieben worden. In neuerer Zeit hat dann vor allem *Alzheimer* bei parathyreopriven Hunden auch schwere Schädigung der Ganglienzellen festgestellt.

Wir können uns demnach auf Grund unserer histologischen Unter-

suchungen des Zentralnervensystems nicht auf den von *Fuchs* (*Pollak*) vertretenen Standpunkt stellen, daß hier durch die Guanidinvergiftung Veränderungen erzeugt werden, die der Encephalitis epidemica oder überhaupt einer Entzündung im Sinne der defensiven Entzündung (*Aschoff*) oder eigentlichen Entzündung entsprechen. Vielmehr schließen wir uns den Autoren an, welche die *toxisch-degenerative Natur der Veränderungen* betonen. Daß die Veränderungen bei der Guanidinvergiftung stärker hervortreten und wohl auch regelmäßiger nachzuweisen sind als bei der (parathyreopriven) Tetanie, ist wieder mit der an Menge verschiedenen Gifteinwirkung leicht zu erklären. Einen Gegensatz zur Tetanie oder einen Gegengrund gegen die Vergleichung der Guanidinvergiftung mit der parathyreopriven Tetanie vermögen wir also in den Gehirnbefunden nicht zu erblicken. Auch dann nicht, wenn es bei noch hochgradigerer Einwirkung des Guanidins als in unsereren Versuchen zu Rundzellanhäufungen besonders um die Gefäße des Gehirns und der Pia und zu stärkeren Gliareaktionen kommen mag. Auch dieses beweist noch keine Entzündung im „eigentlichen“, sondern höchstens im „reparativen“ Sinne. Es ist sicher oft — und besonders im Gehirn — sehr schwer zu entscheiden, ob wir von einer Entzündung sprechen sollen oder nicht, die Aussprache hierüber ist ja gerade auch an der Hand des Zentralnervensystems in letzter Zeit eine sehr rege gewesen, und die Gründe und Gegengründe sind auch bei der Beurteilung der Guanidinfolgen von *Pollak* — der aber eben zum Ergebnis kam, daß hier eigentliche Entzündung vorliege — genau erwogen worden. Mir scheint das Wesentliche der ganze Werdegang, wie er bei der Guanidinvergiftung gut verfolgbar ist. Sehen wir hier bei sehr schnellem Tod überhaupt keine histologisch faßbaren Veränderungen des Zentralnervensystems, trotz schwerster Krankheitszeichen von diesem aus, so dann bei etwas länger dauernden Fällen geringe und bei chronisch verlaufender Vergiftung schwere toxisch-degenerative Veränderungen, so scheint es mir, wenn selbst noch stärkere Reaktionen auftreten sollten, die dem Bilde der Entzündung zu entsprechen scheinen, doch nicht richtig, diese als unmittelbare Folge der Guanidineinwirkung und als für diese gar kennzeichnend im Sinne der Bewirkung einer Encephalitis aufzufassen. Vielmehr spricht dieser Werdegang im Vergleich der Fälle eben dafür, daß die Guanidineinwirkung auf das Zentralnervensystem eine toxisch-degenerative ist, die dann unter Umständen erst im Anschluß daran einen entzündlichen Vorgang (bewirkt durch die degenerativen Zerfallsstoffe oder bzw. und reparativer Natur) als Reaktion auslösen mag. Diese ist aber selbst dann nicht die unmittelbare oder gar kennzeichnende Folge einer Guanidineinwirkung.

Dabei möchte ich noch auf einen anderen Punkt hinweisen, der hier möglicherweise zur Vorsicht in der Beurteilung nötigen kann. Bei

Kaninchen fand *Bull*¹⁾ schon 1917, dann *Oliver*²⁾ u. a. im Gehirn Veränderungen schwerer Encephalomeningitis, fast völlig dem Bilde der Encephalitis epidemica des Menschen gleichend [*Oliver*³⁾ weist neuerdings auf Unterschiede hin, die sich aber nur bei völliger Ausbildung der Kaninchenencephalitis erkennen lassen]. Die Erkrankung soll durch einen, Encephalitozoon cuniculi genannten Erreger [*Levaditi, Nicolau, Schön*⁴⁾, *Wright* und *Craighead*⁵⁾, *Dörr* und *Zdansky*⁶⁾, *Goodpusture*⁷⁾] hervorgerufen werden. *Mac Cartney*⁸⁾ hat diese Encephalitis unter 372 Laboratoriumskaninchen in 55 auf 100 der Tiere gefunden, darunter bei zahlreichen anscheinend völlig gesunden, bei irgendwie kranken Tieren (z. B. an „Schnupfen“ leidenden) aber in noch größerem Hundertsatz. Er gibt Abbildungen, welche die Hochgradigkeit und Ausdehnung besonders der Zellmäntel um die Gefäße der Pia und des Gehirns sowie die Zellinfiltrationen aufs deutlichste zeigen. Neuerdings fanden nun *Levaditi, Nicolau* und *Schön*⁹⁾ und vor allem *Cowdry* und *Nicholson*¹⁰⁾ dieselben Veränderungen und entsprechende Mikroorganismen auch bei Mäusen (die amerikanischen Autoren in 19%) sowie die letztgenannten Forscher die Encephalitis, wenn auch seltener, ferner auch bei weißen Ratten und Meerschweinchen. Es muß also noch dahingestellt bleiben, ob das gleiche nicht auch bei Katzen vorkommt und so Versuchsergebnisse vortäuschen kann. Der Gedanke, daß dies möglich sein könnte, ist zunächst wenigstens nicht von der Hand zu weisen, solange nicht auch bei der Katze ausgedehnte Untersuchungen darüber vorliegen. Bei den von uns benutzten Tieren fand sich dergleichen allerdings nie.

Wir haben nun natürlich bei unseren Versuchstieren — den schnell gestorbenen wie den chronisch vergifteten — auch die anderen Organe fortläufend histologisch untersucht. Bei parathyreopräoperativen Tetanie sind Veränderungen, vor allem degenerativer Natur und insbesondere Verfettungen, von Leber und Niere vielfach beschrieben worden. *Bayer* und *Form* geben neuerdings an, bei Guanidinvergiftung sehr häufig schwere Nierenveränderungen, insbesondere glomeruläre Nephritis, beobachtet zu haben. Ich habe bei meinen Tieren nie dergleichen, überhaupt keine Nierenveränderungen, gefunden. Die gesamten Hauptstücke bis

¹⁾ Journ. of exp. med. **25**, 557. 1917.

²⁾ Journ. of infect. dis. **30**, 91. 1922.

³⁾ Arch. of neurol. a. psychiatry **11**, 321. 1924.

⁴⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **177**, 985. 1923.

⁵⁾ Journ. of exp. med. **36**, 135. 1922.

⁶⁾ Schweiz. med. Wochenschr. 1923, S. 349.

⁷⁾ Journ. of infect. dis. **34**, 428. 1924.

⁸⁾ Journ. of exp. med. **39**, 51. 1924.

⁹⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **90**, 662. 1924.

¹⁰⁾ Journ. of the Americ. med. assoc. **82**, 545. 1924 und Journ. of exp. med. **40**, 51. 1924.

zur *Henleschen Schleife* zeigten allerdings regelmäßig ganz gleichmäßige hochgradigste Fettinfiltration, doch ist dies bei der Katze physiologisch. In der Leber fand sich öfter etwas stärkere Verfettung, aber keineswegs regelmäßig, keine Entzündungszeichen oder dergleichen. Auch das Pankreas war völlig unverändert, ebenso die Milz. Die akut vergifteten Tiere zeigten auch schon makroskopisch eine starke Hyperämie besonders der Bauchorgane. Die Epithelkörperchen erwiesen sich nicht als verändert (vgl. die gleichen Befunde bei *Bayer-Form*).

Bemerkenswert erschien nun noch die Verfolgung eines anderen Punktes. *Underhill* und *Blatherwick* hatten nach Herausnahme der Epithelkörperchen, d. h. bei parathyreopräventiver Tetanie, den Zuckergehalt des Blutes vermindert gefunden und *Watanabe* sowie *Frank* (nicht dagegen *Salvesen*) das gleiche nach Guanidinvergiftung festgestellt (s. oben). Bei tetanischen Säuglingen ist Hypoglycämie auch bekannt (*Petenyi-Lax*, *Beumer* und *Schäfer*) und wird von *György* als Folge der, wenn auch nur relativen, Phosphatstauung aufgefaßt. Wir können die Verminderung des Blutzuckers bei Guanidinvergiftung auf Grund eigener Feststellungen bestätigen. Bei gesunden Katzen fanden wir Zahlen von 0,64 — gegen 1,0 mg%, bei unserer chronisch-dimethylguanidinvergifteten Katze 13 war der Blutzucker auf 0,68, dann auf 0,42 mg% gesunken. Einmal prüften wir den Blutzucker 3 Tage nach der letzten Guanidingabe und fanden die Blutzuckermenge 0,56 mg%, dann 1 Stunde nach einer neuen Einspritzung 0,45 mg%. Ähnlich, wenn auch nicht ganz so deutlich, lagen die Verhältnisse bei Katze 14. Auch zahlenmäßig — Abfall bis etwa zur Hälfte — stimmen unsere Ergebnisse mit denen *Watanabes* gut überein. 2 Katzen wurden nur 1 mal mit 0,03 g Dimethylguanidin je Kilogramm Körpergewicht vergiftet. Die eine zeigte ein Hinabgehen des Blutzuckers von 0,642 auf 0,501 mg% 4 Stunden nach der Vergiftung. Am nächsten Tag hatte der Blutzucker die alte Höhe. Im zweiten Fall ging der Blutzucker von 0,79 mg% nach 4 Stunden auf 0,69, nach 24 Stunden auf 0,23 mg% herunter, hielt sich mehrere Tage so niedrig und ging dann erst allmählich wieder in die Höhe. Bemerkenswert war auch die Feststellung des Glykogengehalts der Leber. *Underhill* und *Blatherwick* fanden bei parathyreopräventiver Tetanie Glykogenschwund der Leber, *Bayer* und *Form* das gleiche nach Guanidinvergiftung, auch bei nicht tödlichen Gaben ohne Krämpfe, ferner *Frank*. Wir können dies ebenfalls bestätigen. Auch wir fanden bei mehrfachen Untersuchungen bei akutem Guanidintod wie bei den chronischen Vergiftungen kein Glykogen in der Leber (sofortiges Einlegen nach dem Tode in absoluten Alkohol). Doch ist hierbei wenigstens bei den akuten Vergiftungen an die Krämpfe zu denken. *Frank* nimmt sogar an, daß sich die Lebensdauer der guanidinvergifteten Tiere durchaus nach der Menge seiner Kohlenhydratvorräte richtet. Mit Hilfe von Traubenzucker

oder Adrenalin konnten die vergifteten Tiere länger am Leben erhalten werden. Die Hypoglykämie, die durch Guanidin bewirkt wird, stellt, wie hier nur erwähnt werden kann, *Frank* der Insulinwirkung gleich. Schon *Collip* vermutete, das Insulin sei eine Guanidinverbindung.

Endlich schien es uns von Bedeutung, die Nebennieren auf ihren Gehalt an chromaffiner Substanz zu verfolgen. Hierauf wurde ich auch durch eine gerade erschienene Arbeit von *Olbrycht* und *Ramult*¹⁾ gelehrt. Diese fanden bei parenteraler Zufuhr verschiedener Eiweißkörper und Eiweißabbaustoffe, ebenso wie bei Verbrühung und bei anaphylaktischem Schock, Nebennierenveränderungen, nämlich Hyperämie, völligen Schwund der chromaffinen Substanz und bei längerer Lebensdauer auch Schwund der Rindenlipoide. Bei Einverleibung von Guanidin in die Bauchhöhle oder unter die Haut von Meerschweinchen, die schon $1\frac{1}{2}$ bis gut 2 Stunden darauf starben (im ganzen 3 Versuche), fanden sie Hyperämie und evtl. kleine Blutungen besonders im Mark, ferner fast vollständigen Schwund der chromaffinen Substanz, während die Lipoide der Rinde noch erhalten waren. Die Hyperämie sahen wir auch in der Nebenniere wie auch sonst in den Organen der Bauchhöhle. Die Lipoide waren bei uns stets auch bei den chronisch vergifteten Tieren reichlich vorhanden. Die chromaffine Substanz des Markes fanden wir bei einigen darauf untersuchten bald gestorbenen guanidinvergifteten Tieren etwas vermindert, aber keinesfalls völlig geschwunden. Bei den beiden chronisch vergifteten Katzen, welche erst einige Tage nach der letzten Dimethylguanidingabe getötet wurden, war die chromaffine Substanz reichlich — dem gewöhnlichen Bilde entsprechend — vorhanden. Dies scheint dafür zu sprechen, daß ein durch Guanidin eventuell bewirkter teilweiser Aufbrauch der chromaffinen Substanz bald wieder ausgeglichen wird. Die Frage scheint mir — mit Vergleichungen des Adrenalingehalts des Blutes — genauerer Verfolgung wert. Insbesondere wäre auch zu untersuchen, ob mit großen Dosen von Dimethylguanidin — bei kleinen Dosen scheint es sich umgekehrt zu verhalten — eine Erniedrigung des Blutdrucks eintritt, und ob sie von Dauer ist. Wir nahmen die Blutdruckmessung nach der Methode von *Schmidtmann-van Eweyk* zunächst nur an 2 Katzen vor, die einmal 0,03 g Dimethylguanidin je Kilogramm Körpergewicht erhalten hatten. Bei der einen betrug der Blutdruck vor der Vergiftung 158—160, 4 Stunden nach derselben 152, 24 Stunden darauf war er bis 130 gesunken, 48 Stunden nach der Einspritzung wieder auf der alten Höhe von 160. Die andere Katze zeigte 4 Stunden nach der Guanidingabe eine Senkung von 160 auf 138, nach 24 Stunden auf 90, am selben Tag stieg er wieder auf 116, 122, 130, 132 und hatte am nächsten Tag (48 Stunden nach der Vergiftung) die alte Höhe von 160 wieder erreicht.

¹⁾ Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. 3, 401. 1924.

Überblicken wir unsere Versuche und Untersuchungen, so sprechen die unter I. beschriebenen Merkmale durchaus für die *Beziehungen des Guanidins zur Tetanie*. Die *Gegengründe im Versagen der Kalkbehandlung* scheinen uns, wie unter II. dargelegt, *nicht grundsätzlicher Natur*, und der *andere Haupteinwand histologischer Art, daß eine echte Encephalitis vorliege, scheint uns auch nicht stichhaltig*, da wir, wie unter III. ausgeführt, in unseren Gehirnen auch bei chronischer Vergiftung *nur allgemein toxisch-degenerative Einwirkungen mit Reaktionen, keine Entzündung, feststellen* konnten. Wir kommen somit ganz in Übereinstimmung mit *Noël Paton und Frank* zum Schluß, daß die *parathyreoprive Tetanie* wohl eine *Guanidinvergiftung* darstellt.

IV. Zusammenwirken der Guanidinvergiftung mit Entnahme von Epithelkörperchen.

Sehen wir somit im Guanidin bzw. Dimethylguanidin das vermutete „Tetaniegift“ (s. z. B. *Mac Callum*), so ist der von *Paton* u. a. gezogene Schluß naheliegend, daß die *Epithelkörperchen physiologisch eine die Guanidine kontrollierende, bzw. ihre Bildung in schädlicher Menge verhindernde Wirkung ausüben*, die eben bei der parathyreopriven Tetanie durch Entfernung der Epithelkörperchen — oder auch bei der menschlichen Tetanie durch deren Untertätigkeit — wegfällt, so daß jetzt die Guanidinvergiftung wirksam wird. Es kam uns nun darauf an, ja es war der Hauptzweck unserer Versuche, zu *ergründen, ob man einen Zusammenhang der Guanidinvergiftung mit der Tätigkeit der Epithelkörperchen auch unmittelbarer erhärten könne, um so den Ring Epithelkörperchen—Guanidine—Tetanie weiter zu schließen*. Unsere Versuche gingen in zwei Richtungen vor.

Zunächst wollten wir eine etwa gegebene *Wirksamkeit des Parathyreoidins* erproben, wenn dies auch aus mehreren Gründen von vornherein wenig aussichtsreich erschien. Wir benutzten den *Freund-Redlich*-schen Epithelkörperchenauszug, und zwar gaben wir teils 1, teils 2 ccm unter die Haut, in einem Falle auch in eine Vene. Da uns dies Tier kurz nach einer Veneneinspritzung einging, stellten wir zunächst bei anderen Vergleichstieren fest, daß der Töd nicht mit der Substanz oder Menge derselben zusammenhing, da diese ohne jedes Krankheitszeichen vertragen wurde. Wir gaben das Parathyreoidin je einem Tiere, das mit 0,05 und 0,07 g Dimethylguanidin vergiftet war, und zwar beidemal gegen $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Guanidineinspritzung. Die Tiere zeigten keinerlei Beeinflussung ihrer Krankheitszeichen, alle Erscheinungen verliefen ganz wie sonst, und die elektrische Prüfung ließ auch keine irgendwie sichere Beeinflussung, also Wiederherabsetzung der Übererregbarkeit, vor allem keine höheren Zahlen zur Auslösung der Kathodenöffnungszuckung, erkennen (s. auch die obige Übersicht 4). In

einem weiteren Versuche gaben wir einem Tier ein Gemisch von 20 ccm Parathyreoidin und 0,1 g Dimethylguanidin. Die Krankheitserscheinungen waren dieselben wie sonst, ebenso die Übererregbarkeit, auch der — sogar schnelle — tödliche Ausgang. *Irgendeine Beeinflussung durch Parathyreoidin hat sich uns also nicht ergeben.* Es kann dies nun nicht wunder nehmen, denn auch bei parathyreopriven Tetanie, bei der ja der Zusammenhang mit dem Verlust der Epithelkörperchen außer Zweifel steht, entfalten das Parathyreoidin oder wirksamere frische Epithelkörperchenauszüge in der Regel keine wesentliche Wirkung, und in sorgsamen Prüfungen konnte *Mac Callum* auch hier keine sichere Beeinflussung der galvanischen Erregbarkeitserhöhung feststellen.

Wichtiger und aussichtsreicher erschien der zweite Weg, und er führte auch zum Ziel. Hierbei war mein Gedankengang der zu sehen, ob nach Entfernung der Epithelkörperchen bzw. eines bestimmten Teiles derselben das Guanidin wirksamer ist, d. h. *bei Wegfall der die Guanidine beherrschenden Epithelkörperchentätigkeit schon kleinere Gaben schwerere Krankheitszeichen machen.* Hierbei schien mir die zum tödlichen Ausgang nötige Dose der deutlichste und objektivste Maßstab. Auch für diese Versuche schien die Katze das geeignete Versuchstier. Einmal wegen der schon von *Kohn* festgestellten verhältnismäßig regelmäßigen Lage ihrer inneren und äußeren Epithelkörperchen. Hierzu kam aber ein zweites: wir konnten ja die Versuche nur verwerten, wenn die Epithelkörperchenentfernung selbst nicht schon schnell tödliche Tetanie erzeugte. Aber auch hier ist gerade die Katze geeignet, denn bei ihr treten die Erscheinungen der parathyreopriven Tetanie keineswegs regelmäßig (s. auch *Farner-Klinger*) und schnell, wie dies auch *Paton-Findlay* betonen, ein, hauptsächlich weil die Katze ganz gewöhnlich zahlreiche überzählige Epithelkörperchen (besonders im Thymus) besitzt, nach *Harvier-Morel* in 50% der Fälle, nach *Farner-Klinger* fast ausnahmslos. Daß zudem Ernährungsbedingungen maßgebend sind, will ich hier nur kurz erwähnen.

Wir haben im ganzen sechs derartige Versuche von Epithelkörperchenentfernung zusammen mit Dimethylguanidinvergiftung vorgenommen. Die Versuche sind aber unter sich verschieden, d. h. unter verschiedenen Bedingungen ausgeführt worden. Die meisten Versuche ergaben ohne weiteres eine besondere Überempfänglichkeit der ihrer Epithelkörperchen beraubten Tiere für die Guanidine. Einige Versuche aber, die zunächst hiermit nicht übereinzustimmen schienen, klärten sich bei mikroskopischer Untersuchung auf. Die Operation ist ja insofern eine schwere, als es oft nicht möglich ist, bei derselben die (äußeren) Epithelkörperchen mit Sicherheit zu erkennen. Sind hier bekanntlich schon bei der Sektion vom Menschen Täuschungen möglich, so erst recht bei den kleinen Verhältnissen der Katze und gar erst während der Operation. Hinzu kommt,

daß die Lage der Epithelkörperchen auch bei der Katze doch auch nur eine verhältnismäßig sich gleichbleibende ist, im einzelnen aber Lagerung und Größenverhältnisse der einzelnen Epithelkörperchen doch wechseln. Deshalb konnte erst Vergleich mit der mikroskopischen Untersuchung des operativ Entfernten wie des nachher bei der Sektion der Tiere als noch im Tierkörper vorhanden Festgestellten die Verhältnisse klären. So wurden einige Ergebnisse erst nachträglich nicht nur aufgeklärt, sondern scheinen sogar besonders beweisend. Dabei ergaben sich sogar Mengenabhängigkeit, wie sie ja auch bei der parathyreopriven Tetanie lange (besonders seit *Vassale-Generali*) bekannt sind, als besonders bemerkenswert.

Am einfachsten liegen die Verhältnisse in 2 Versuchen: Der Katze 6 wurden die beiden äußeren Epithelkörperchen, zusammen mit den beiden Schilddrüsenlappen mit ihren inneren Epithelkörperchen, also die vier Hauptepithelkörperchen, mikroskopisch verglichen, herausgenommen. Die Kathodenöffnungszuckung (wie alle Zuckungen) fiel beträchtlich. Am übernächsten Tag erhielt das Tier 0,04 g Dimethylguanidin je kg Körpergewicht. Schon nach 25 Minuten bestanden schwere Krankheitszeichen, nach 1 Stunde sehr starke Steifheit des ganzen Körpers, bald darauf kann sich das Tier nicht mehr stehend halten, alle üblichen Symptome treten sehr stark auf und das Tier stirbt $3\frac{1}{4}$ Stunden nach der Einspritzung im Anschluß an einen sehr schweren Krampfanfall. Die schon nach Entnahme der Epithelkörperchen sehr stark gefallenen Zuckungszahlen fielen nicht weiter; dies war gewissermaßen nicht mehr möglich.

Übersicht 5 (Katze 6).

Zeit :	9. IV.		10. IV.		11. IV.	
	11 ¹⁵	12 ⁰⁰	11 ²⁰	11 ²⁰	11 ²⁵	12 ⁰⁵
ASZ.	0,5	Ent- fernung der	0,1	0,2	0,04 g	0,2
KSZ.	0,3	Schilddrüse	0,05	0,02	Dimethyl-	0,1
AOeZ.	0,5	+ 4 Epithel-	0,1	0,1	guanidin	0,08
KOeZ.	3,5—4,0	körperchen	0,8—1,0	0,5	pro Kilo	+

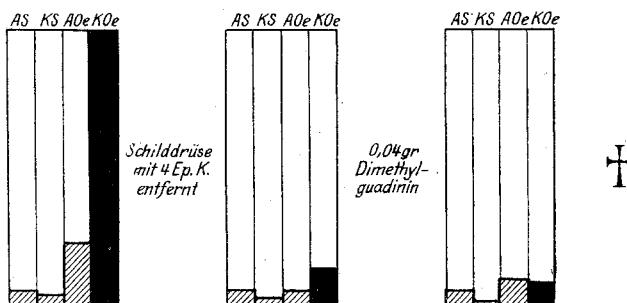
Ganz entsprechend verlief der andere Versuch (Katze 9). Auch hier wurde die gesamte Schilddrüse mit den vier Hauptepithelkörperchen entfernt. Hier fielen wieder die Auslösungszahlen für die beiden Öffnungszuckungen, besonders die Kathodenöffnungszuckung, sehr stark. Das Tier bekam wieder 0,04 g Dimethylguanidin: schon nach 10 Minuten und stärker nach 20 Minuten traten schwere Krankheitszeichen auf, nach 25 Minuten kann sich das Tier nicht mehr aufrecht halten, es wird bald ganz steif, zeigt dabei Bewegungsunruhe, macht Laufbewegungen, bekommt öfters schwere Krampfanfälle und stirbt $2\frac{3}{4}$ Stunden nach der Einspritzung. Die Kathodenöffnungszuckung fiel auf die Guanidingabe noch etwas weiter.

Übersicht 6 (Katze 9).

Zeit:	22. IV.		23. IV.		
	12 ⁴⁵	100	11 ⁵⁰	12 ²⁰	12 ⁴⁵
ASZ	0,5	Entfernung der	0,6	0,04 g	0,6
KSZ	0,4	Schilddrüse	0,4	Dimethyl-	0,1
AOeZ	2,2	+ 4 Epithel-	0,6	guanidin	1,0
KOeZ	über 10,0	körperchen	1,4	pro Kilo	0,8—1,0

Wir sehen also, daß 2 Tiere, denen die vier Hauptepithelkörperchen entnommen wurden, auf 0,04 g Dimethylguanidin hin nach schwersten Krankheitszeichen in etwa 3 Stunden starben. Zum Vergleich mit den vergifteten Normaltieren müssen wir daran erinnern, daß 4 Tiere auf

Schema 3 (Katze 9).



Gaben von 0,1 g Dimethylguanidin hin in 2—5 Stunden starben, aber unter 2 Tieren, die mit 0,07 g, und 7 Tieren, die mit 0,05 g vergiftet waren, keines, und daß auch die Krankheitszeichen bei diesen letzteren Tieren nie so schwer waren als hier. Die tödliche Dosis unserer Substanz liegt also beim Normaltier zwischen 0,07 und 0,1 g, bei den Tieren, denen die vier Epithelkörperchen entfernt waren, schon bei 0,04 g, vielleicht sogar darunter. Selbst mit den mit 0,1 g vergifteten Tieren verglichen traten die Krankheitszeichen noch schneller ein, verließen fast noch schwerer, und der Tod erfolgte auch noch etwas schneller als dem Durchschnitt dort entsprach. Vor allem die starke Steifheit schien bei den Tieren mit Epithelkörperchenentfernung noch ausgesprochener. Es läßt sich also auf jeden Fall der Schluß ziehen, daß 0,04 g hier mindestens der Wirkung von 0,1 g dort entspricht, *also unter der Hälfte der Substanz erzielt schon mindestens dieselbe — tödliche — Vergiftungswirkung*. Dabei brauchen wir uns aber nicht nur auf die zwei beschriebenen Versuche zu stützen, vielmehr sind hier noch zwei weitere heranzuziehen, von denen noch wegen anderer Vorversuche die Rede sein muß. Hier wurden zum Schlusse auch alle vier Hauptepithelkörperchen entfernt, und beide Tiere, welche dann 0,05 g Dimethylguanidin erhielten, bekamen

auch schon nach 10—15 Minuten schwerste Krankheitszeichen, zeigten wieder besonders starke Steifheit und starben nach schweren Krampfanfällen, das eine Tier schon nach 2, das andere nach 3 Stunden. Auch hier sanken die nach Entnahme der Epithelkörperchen schon sehr stark gefallenen Zahlen für die galvanische Erregbarkeit, besonders die Kathodenöffnungszuckung, nicht wesentlich weiter. Diese Erfahrung, daß die Tiere, welche durch die Epithelkörperchenentfernung schon sehr niedrige Zahlen für die Öffnungszuckungen erworben haben, also kennzeichnend überempfindlich sind — latente parathyreoprive Tetanie —, auf die Guanidinvergiftung hin meist keine noch weitergehende Änderung der galvanischen Erregbarkeit zeigen, stimmt übrigens völlig mit der *Frankschen* Erfahrung überein, daß auch Tiere, welche zufällig von Haus aus eine an sich niedrige Kathodenöffnungszuckungszahl besitzen, einen Einfluß der Guanidinvergiftung auf die Erregbarkeitskurve zunächst vermissen lassen können. Über einen gewissen Grad geht es offenbar nicht.

Die vier erwähnten Versuche zeigen m. E. einwandfrei, daß *Dosen Dimethylguanidin*, welche bei Normaltieren nie den Tod bewirkten, ihn hier nach schwersten Erscheinungen in kürzester Frist herbeiführen, wobei schon etwa die Hälfte der sonst tödlichen Dosis genügt, daß also Katzen, denen vier Epithelkörperchen entfernt sind, von sonstigen abweichend empfindlich gegen die Guanidinvergiftung unter dem Bilde der Tetanie geworden sind.

Wir versuchten nun weiter, diese erworbene Überempfindlichkeit vergleichsweise bei denselben Tieren zu erhärten und dabei gleichzeitig festzustellen, der Verlust von wieviel Epithelkörperchenmenge diese besondere Empfänglichkeit herbeiführt, ähnlich wie es ja auch von der parathyreopriven Tetanie bekannt ist, daß erst nach Entfernung einer gewissen Menge der Epithelkörperchen (meist etwa die Hälfte oder erst mehr) die Tetanie sich entwickelt. Hier sind zunächst wiederum 2 Versuche anzuführen.

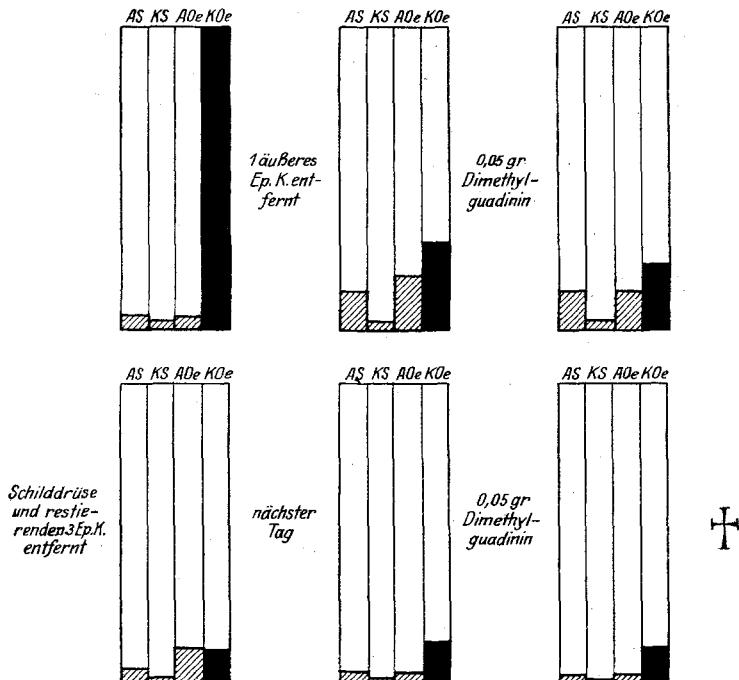
Bei dem ersten dieser war beabsichtigt, die beiden äußeren Epithelkörperchen zu entfernen, die Schilddrüse mit den inneren Epithelkörperchen aber unberührt zurückzulassen. Die spätere mikroskopische Untersuchung zeigte aber, daß das äußere Epithelkörperchen nur auf der einen Seite entfernt worden war; was auf der anderen Seite für ein solches gehalten und entnommen wurde, war kein Epithelkörperchen. Bei diesem Tier, dem also nur ein (äußeres) Epithelkörperchen entfernt worden war, fiel die Auslösungszahl für die Kathodenöffnungszuckung, aber lange nicht so stark wie bei den Tieren mit Entfernung von vier Epithelkörperchen. Das am nächsten Tag mit 0,05 g Dimethylguanidin vergiftete Tier zeigte eine weiter herabgesetzte Kathodenöffnungszuckung. Die Krankheitszeichen traten nicht so früh auf wie bei den Tieren

nach Entnahme der vier Epithelkörperchen, waren nicht auffallend stark, das Tier erholte sich in den nächsten Stunden und war am nächsten Tag wieder frisch und fast gesund. Am folgenden Tag wurden die beiden Schilddrüsenhälften herausgenommen. Wie die spätere mikroskopische Untersuchung zeigte mit ihren inneren Epithelkörperchen und dem bei der ersten Operation entgangenen einen äußeren Epithelkörperchen. Nunmehr fielen die Zahlen für die galvanische Erregbarkeit, besonders für die Kathodenöffnungszuckung, beträchtlich weiter. Das Tier, welches jetzt wieder 0,05 g Dimethylguanidin erhielt, zeigte sehr bald viel schwerere Symptome und starb nach 3 Stunden (schon oben mit herangezogen).

Übersicht 7 (Katze 5).

Zeit:	4. IV.					5. IV.		7. IV.				
	2. IV.	12 ⁰⁰	11 ³⁰	11 ⁵⁰	12 ¹⁰	1 ⁰⁰	11 ³⁰	12 ⁰⁰	12 ⁰⁰	12 ⁵⁰	1 ⁵⁰	8 ²⁰
ASZ.	0,5	1 äuferes	1,5	0,05 g	1,5	Schilddrüse	0,5	0,5	0,05 g	0,3	0,2	
KSZ.	0,3	Epithel-	0,3	Dimethyl-	0,3	mit 2 inneren	0,2	0,05	Dimethyl-	0,05	0,05	
AOEZ.	0,5	körperchen	2,0	guanidin	1,5	und 1 äuferen	1,5	0,5	guanidin	0,3	0,5	
KOEZ.	10,0-12,0	entfernt	3,0-3,5	pro Kilo	2,5	Epithelkörper- chen entfernt	1,2-1,5	1,8	pro Kilo	1,5	1,6	

Schema 4 (Katze 5).



Wir sehen hier *am selben Tier*, daß auf Herausnahme von *einem* Epithelkörperchen die galvanische Erregbarkeit in mittlerem Maße steigt und 0,05 g Dimethylguanidin keineswegs tödlich wirkt, daß dann aber nach Entfernung von allen vier Epithelkörperchen die Übererregbarkeit eine viel größere ist und nunmehr dieselbe Gabe von 0,05 g schnellen Tod bewirkt, jetzt also die Überempfindlichkeit besteht. Der mögliche Einwand, daß etwa die zweite Dose durch Summation gewirkt habe, ist nicht stichhaltig, da bei Normaltieren, nachdem 0,05 g gegeben worden war, kurz darauf selbst 0,07 g nie den Tod bewirkte, sich also eine derartige Summation der Wirkung nie zeigte (s. auch oben). *Bei diesem Versuch genügte also, ganz in Übereinstimmung mit der parathyreopriven Tetanie, die Herausnahme von einem Epithelkörperchen nicht, um die Überempfindlichkeit gegenüber den Guanidinen herbeizuführen.*

Dasselbe ergab ein zweiter Versuch, der allerdings weniger eindeutig ist, da hier besondere, abweichende Verhältnisse vorlagen. Der Katze 10 sollten wiederum die beiden äußeren Epithelkörperchen allein herausgenommen werden. Auf der rechten Seite gelang dies auch, und die mikroskopische Vergleichung zeigte, daß hier das äußere Epithelkörperchen allein herausgenommen worden war. Links ließ sich aber bei der Operation kein Schilddrüsenlappen und auch kein äußeres Epithelkörperchen auffinden, hier wurde daher nichts entfernt. Es sei vorweggenommen, daß auch bei der späteren Sektion links kein Schilddrüsenlappen gefunden wurde. Es ist also eine — ja nicht so ganz seltene — Aplasie einer Schilddrüsenhälfte anzunehmen. Bei der Sektion konnte links auch kein Epithelkörperchen gefunden werden; doch war die Übersicht durch Operation und Suchen nach dem Schilddrüsenlappen bei dieser wesentlich erschwert. Durch ein Versehen wurde es leider unterlassen, die ganze Gegend (und ebenso die Gegend weiter unten für überzählige Epithelkörperchen) im ganzen einzulegen, um sie in Serien zu schneiden. Da bei gänzlicher und halbseitiger Schilddrüsennichtanlage seit den Untersuchungen *Mareschs* fast ausnahmslos festgestellt wurde, daß die Epithelkörperchen davon unabhängig gut ausgebildet sind, ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß auch links Epithelkörperchen vorhanden waren. Dem Tier wurde also zunächst nur ein äußeres Epithelkörperchen herausgenommen. Die Kathodenöffnungszuckung fiel nicht, die Anodenöffnungszuckung etwas. Das Tier wurde mit 0,05 g Dimethylguanidin vergiftet; die Kathodenöffnungszuckung fiel beträchtlich, aber die Krankheitszeichen entwickelten sich nicht schneller oder stärker als beim Normaltier, und das Tier hat sich am nächsten Tag gut erholt. In diesem Falle war die Kathodenöffnungszuckung am nächsten Tag wieder hoch. So weit beweist wohl auch dieser Versuch (unter Voraussetzung, daß links Epithelkörperchen vorhanden waren)

in Übereinstimmung mit dem vorigen, daß Entfernung von einem äußeren Epithelkörperchen nicht genügt, um Überempfindlichkeit gegen Guanidine zu bewirken. Dem Tiere wurde nun sodann der rechtsseitige Schilddrüsenlappen mit seinem inneren Epithelkörperchen (mikroskopisch verglichen) entfernt. Nun fiel die Kathodenöffnungszuckung ganz beträchtlich, und als nun wieder 0,05 g Dimethylguanidin eingespritzt wurden, traten schwerere Krankheitszeichen, wohl auch etwas schneller, auf, aber das Tier erholte sich wieder. Einige Tage darauf erhielt das Tier 0,07 g Dimethylguanidin. Die Kathodenöffnungszuckung fiel ganz beträchtlich weiter, das Tier zeigte etwa so schwere Krankheitszeichen, wie wir sie sonst beim Normaltier mit 0,1 g erzielten, und das Tier starb auch, aber erst nach 9 Stunden. Auf die Herausnahme der zwei Hauptepithelkörperchen einer Seite zeigte dies Tier also für 0,05 g die Überempfindlichkeit der Tiere nach Entfernung von vier Epithelkörperchen noch nicht, dagegen starb es auf 0,07 g hin, wenn auch erst nach 9 Stunden, was bei keinem Normaltier eintrat. Hier scheint also *eine geringe Überempfindlichkeit bestanden zu haben, aber weit geringer als nach Entfernung von vier Epithelkörperchen*. Es steht dies zwischen den Normaltieren bzw. den Tieren mit wirkungsloser Herausnahme von einem Epithelkörperchen und der großen Überempfindlichkeit nach Entfernung von vier Epithelkörperchen gewissermaßen in der Mitte. Doch ist dieser Versuch wegen der besonderen anatomischen Verhältnisse nicht ganz einwandfrei.

Wir wollen daher aus unseren Versuchen Schlüsse nur für die *beiden Endlagen* ziehen, *Entfernung von einem Epithelkörperchen: ohne Einfluß auf die Guanidinvergiftung, Entnahme der vier Hauptepithelkörperchen: Eintreten einer ausgesprochenen Überempfindlichkeit für dieselbe*. Die Mittellage, Herausnahme einer Schilddrüsenhälfte mit zwei Epithelkörperchen oder der beiden äußeren oder der beiden inneren Epithelkörperchen sowie von drei Epithelkörperchen muß in ihrer Wirkung noch weiter verfolgt werden. Derartige Versuche sind im Gang, über die Herr Dr. Roth berichten wird.

Gegen die Auswertung der von uns gefundenen Überempfindlichkeit nach Verlust der Hauptepithelkörperchen anführbare Einwände müssen nun noch widerlegt werden. Daß es sich nicht etwa um eine Folge der Epithelkörperchenentfernung selbst handelt, ist allerdings ohne weiteres sicher. Die Erscheinungen der trotz der naturgemäß vorhandenen latenten Tetanie durchaus munteren und gesund erscheinenden Tiere traten in unmittelbarem Anschluß an die Guanidineinspritzungen zutage. Erholten sich die Tiere wieder (bei Entnahme von wenigen Epithelkörperchen und daher nichttödlicher Wirkung bei Guanidingabe), so waren die Krankheitszeichen wieder beseitigt. Der *Zusammenhang der akuten Erscheinungen mit der Guanidineinspritzung ist zweifelsfrei*. Ein

anderer möglicher Einwand ist auch gut zu widerlegen. Man könnte daran denken, daß bei latenter parathyreopräventiver Tetanie das Guanidin die Tetanie nur in dem Sinne auslöse, wie dies auch weniger eingreifende oder wenigstens in dieser Hinsicht unspezifische Mittel, wie Tuberkulin (*Pfeiffer-Mayer, Chvostek* auch bei latenter Tetanie des Menschen), Neurin (*Müller*), Atropin, Morphium, Ergotin, Kalomel (*Rüdinger*) und wohl überhaupt Eiweißkörper und andere stoffwechselreizende Stoffe tun. Aber auch da kommt es nur zu tetanischen Anfällen, die wieder vorübergehen, nicht zu derartigen Erscheinungen mit schnellster Bewirkung des Todes. Also *um einen allgemeinen unspezifischen, tetanische Zeichen auslösenden Reiz kann es sich nicht handeln, sondern es liegt Guanidinvergiftung vor*, die nur eben beim parathyreopriven, deshalb besonders empfänglichen, Tiere anders als bei Normaltieren verläuft. Dagegen wäre noch der Einwand möglich, die Tiere seien durch die Operation, Betäubung usw. besonders empfindlich geworden, oder vor allem der, die Entnahme nicht der Epithelkörperchen, sondern der mitentfernten Schilddrüse habe die Überempfindlichkeit herbeigeführt. Diese Einwände haben wir durch Vergleichsversuche auszuschalten versucht, von denen daher noch die Rede sein muß.

Zunächst um die allgemeinere Frage der Operation zu prüfen, haben wir einer Katze die Milz entfernt. Das Tier hatte nach der Operation normale Erregbarkeit, eine Kathodenöffnungszuckung von etwa 4 (sie konnte in diesem Falle leider nicht vorher geprüft werden). Das Tier wurde dann mit 0,05 g Dimethylguanidin vergiftet, die Kathodenöffnungszuckung fiel auf 1,3, ähnlich die anderen Zuckungszahlen, das Tier zeigte aber verhältnismäßig geringe Krankheitszeichen und war am nächsten Tag wieder erholt. In diesem Falle stieg die Kathodenöffnungszuckung schnell wieder bis auf 5. Das Tier erhielt sodann 0,07 g Dimethylguanidin; die Kathodenöffnungszuckung fiel nur auf 3,1 und stieg auf Calciumgaben wieder auf 5 und auf eine weitere Gabe auf 7. (s. oben). Auch hier traten nur mittelschwere Krankheitszeichen ein. Das Tier erholte sich schnell wieder und wurde später zur chronischen Vergiftung verwandt. *Die Operation (Milzherausnahme) mit Betäubung usw. machte das Tier also in Übereinstimmung mit der galvanischen Prüfung keineswegs überempfindlich für Dimethylguanidin. Es verhielt sich ganz so wie ein Normaltier.*

Der andere Einwand, nicht die Entfernung der Epithelkörperchen, sondern die Mitherausnahme der Schilddrüse sei schuld an der Übererregbarkeit und der Überempfindlichkeit gegen Guanidine, hieße, die ganze Frage der Tetanie wieder rückwärts einstellen.

Von der Schilddrüsenentfernung ging die Fragestellung aus, d. h. von den zuerst bekannt gewordenen Erscheinungen des „*Myxedème postopératoire*“

(Reverdin) bzw. der „*Cachexia strumi* bzw. *thyreopriva*“ (Kocher). In diese mit einbezogenen waren zunächst die akut tetanischen Folgeerscheinungen. Gley, der zuerst die Epithelkörperchen bei seinen Versuchen berücksichtigte, zeigte den Unterschied in den Folgen, ob sie mit entfernt oder zurückgelassen wurden. Aber er deutete ihn noch mit Ersatzumwandlung von Epithelkörperchen zu Schilddrüsengewebe. Als erster vermutete wohl Moussu selbständige Folgen der Entfernung der Schilddrüse einerseits (chronische Erscheinungen, Myxödem), der Epithelkörperchen andererseits (tetanische Krämpfe, rascher Tod), unabhängig voneinander. Als dann die selbständige Stellung der Epithelkörperchen anatomisch (besonders Kohn) und entwicklungsgeschichtlich (vor allem Groschuff, Verdun) festgelegt war, konnten besonders Vassale und Generali auch die Selbständigkeit der Tätigkeit der Organe erhärten und zeigen, daß Entfernung der Epithelkörperchen allein, nicht solche der Schilddrüse, in der Tat die Tetanie bewirkt, und daß letztere in ihrer Ausbildung meist der ausgeschiedenen Epithelkörperchenmenge entspricht. Wohl kamen einige wenige Untersucher wieder auf die Schilddrüse als für Tetanie maßgebend zurück und nahmen auch meist wieder eine Umwandlungsfähigkeit von Epithelkörperchen- zu Schilddrüsengewebe an (Kishi, Blum, Caro und bis zu einem gewissen Grade Forsyth sowie Vincent und seine Schule früher). Aber sie fanden berechtigte widerlegende Beurteilung, und ungezählte und beliebig in ihrer Anordnung wechselnde Versuche an den verschiedensten Tierarten wiesen den Zusammenhang zwischen Epithelkörperchenausfall und Tetanie als zu Recht bestehend nach, ebenso das Nichtbestehen einer gegenseitigen oder einseitigen Ersatzumwandlung zwischen Epithelkörperchen- und Schilddrüsengewebe. So ist jetzt allgemein anerkannt, daß Entfernung nicht der Schilddrüse, sondern der Epithelkörperchen das Grundlegende für die Tetanie ist. Bekannt sind die besonders genau verfolgten Rattenversuche von Erdheim, die ja auch für die Auffassung der Epithelkörperchen als den Kalkstoffwechsel beherrschende Organe und die Beziehungen dieses zur Tetanie maßgebend waren. Die Tetania para-thyreopriva von Erdheim, auch für den Menschen nach Kropfoperationen erwiesen, wurde ja dann auch die Brücke zu der Auffassung, daß auch die anderen Tetanieformen von den Epithelkörperchen abhängen, eine, wie eingangs erwähnt, noch heftig umstrittene Frage.

Dies ganze Gebiet sollte hier nur kurz gestreift werden (in meiner Behandlung der „Epithelkörperchen“, die in dem Henke-Lubarschschen Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie erscheinen wird, habe ich die ganze Frage in ihrer geschichtlichen Entwicklung eingehend besprochen), um zu zeigen, daß nach der ganzen Lage der Frage die Übererregbarkeit und ebenso die Überempfindlichkeit für Guanidine nach Entfernung von Epithelkörperchen und Schilddrüse nur auf die Epithelkörperchen, nicht auf die Schilddrüse, bezogen werden kann. Trotzdem hielten wir es — zumal die Guanidinfrage ja in dieser Form noch nicht geprüft ist — für wichtig, eigens noch einige Vergleichsversuche anzustellen.

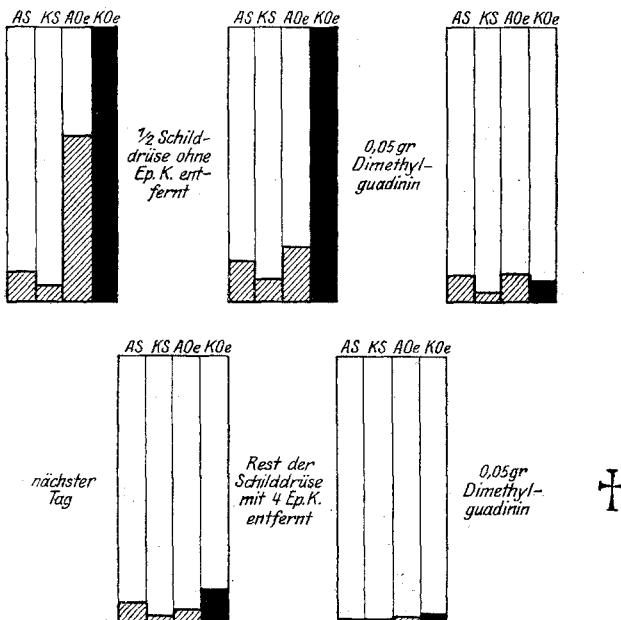
Zu diesem Zwecke entfernten wir einem Tier (Katze 11) die beiden unteren Schilddrüsenhälften und ließen die oberen Schilddrüsenteile mit den beiden inneren Epithelkörperchen sowie die beiden äußeren Epithelkörperchen unberührt zurück. Daß dies gelungen, zeigte die mikroskopische Vergleichsuntersuchung. Die Erregbarkeit änderte sich wenig.

Speziell blieb die Kathodenöffnungszuckung noch sehr hoch. Das Tier erhielt nunmehr 0,05 g Dimethylguanidin. Es bekam die gewöhnlichen Erscheinungen von der Schwere wie ein Normaltier und war am nächsten Tag wieder völlig erholt. Die Zuckungen und besonders die Kathodenöffnungszuckung hatten unter Einwirkung des Guanidins sehr niedrige Werte erreicht und blieben auch am nächsten Tag noch sehr niedrig, wenn die Kathodenöffnungszuckung auch leicht wieder stieg. Nun wurde 2 Tage darauf der Rest der Schilddrüse mit den inneren Epithelkörperchen sowie die zwei äußeren Epithelkörperchen (mikroskopisch festgestellt) entfernt. Jetzt fielen sämtliche Zuckungen noch weiter, vor allem die Kathodenöffnungszuckung noch ganz beträchtlich, und als das Tier 0,05 g Dimethylguanidin erhielt, traten schon nach 10 Minuten Steifigkeit, dann sehr ausgesprochene Krankheitszeichen

Übersicht 8. (Katze 11.)

Zeit:	1. V.		2. V.			3. V.		5. V.	
	11 ⁰⁰	2 ³⁰	11 ¹⁵	12 ²⁰	1 ⁰⁰	11 ³⁰	1 ⁰⁰	11 ²⁰	12 ²⁰
ASZ.	1,0	Entfernung der 2 unteren Schilddrüsens- hälften ohne Epithelkörp.	1,5	0,05 g Dimethyl- guanidin pro Kilo	1,0	1,0	Entfernung des Schild- drüsenrestes + 4 Epithel- körperchen	0,3	0,05 g Dimethyl- guanidin pro Kilo
KSZ.	0,5		0,8	0,3	0,5			0,3	
AOeZ.	6,0		2,0	1,0	0,7			0,4	
KOeZ.	15,0		>10,0	0,8	1,5			0,5	

Schema 5 (Katze 11).



und ganz schwere, oft wiederholte Krampfanfälle ein, und das Tier starb in weniger als 2 Stunden.

Der unmittelbare Vergleich am selben Tier, der Einwirkung einer Dose von 0,05 g Dimethylguanidin auf Erscheinungen und galvanische Erregbarkeit nach Entfernung von zwei halben Schilddrüsen ohne Epithelkörperchen — Verhalten wie Normaltiere — und dann später nach Herausnahme von vier Epithelkörperchen — stärkste Überempfindlichkeit für Dimethylguanidin scheint hier besonders beweisend. Auch ein etwaiger Einwand, daß zuerst nur zwei Schilddrüsenhälften, dann die ganzen Schilddrüsen entfernt worden seien (dies letztere war ja nötig, um die inneren Epithelkörperchen zu entnehmen), und daß so eben doch die Schilddrüsenherausnahme, nur eben erst die völlige, das Maßgebende sein könne, wird widerlegt durch den Vergleich mit anderen Versuchen, in denen mit den Epithelkörperchen nur die (oberen) Schilddrüsenhälften entfernt wurden und der gleiche Erfolg eintrat. Wäre die Schilddrüsenentnahme, nicht die Epithelkörperchenentfernung, das Maßgebende, so müßte also auch die Hälfte der Schilddrüsen genügen. Dies ist aber eben nicht der Fall. Also ist nur der eine Schluß möglich, daß nicht die Entfernung der Schilddrüsensubstanz, sondern nur die der Epithelkörperchen das Bewirkende und Maßgebende darstellt.

Völlig übereinstimmend führte ein weiterer Versuch zu demselben Schluß und legt ebenfalls dar, daß die Schilddrüsenentfernung die hier in Frage stehenden besonderen Folgen nicht zeitigt. Der Versuch ergab in diesem Falle dies Ergebnis mehr unfreiwillig. Wir entfernten hier die obere Hälfte beider Schilddrüsenlappen allein. Beabsichtigt war, die beiden inneren Epithelkörperchen zu entfernen, um die Folgen zu prüfen. Zu unserer Überraschung blieben die Öffnungszuckungen, besonders die Kathodenöffnungszuckung, hoch (wir hatten die Zuckungen hier leider vorher wegen vorübergehender Störung des Apparates nicht prüfen können). Das Tier sprach auf Einspritzung von 0,03 g Dimethylguanidin nur sehr gering an, war nach 1 Stunde schon fast erholt, später auf eine Gabe von 0,05 g nur mittelschwer und erholte sich ebenfalls bald wieder. Erst bei Vergiftung von 0,1 g Dimethylguanidin bekam es schwere Krankheitszeichen und starb bald. Das Tier verhielt sich also in bezug auf galvanische Erregbarkeit wie Folgen der Guanidinvergiftung ganz wie ein Normaltier, was uns im Hinblick auf unsere sonstigen Ergebnisse in Erstaunen setzte. Die mikroskopische Untersuchung brachte die Aufklärung. Die inneren Epithelkörperchen lagen etwas tiefer als gewöhnlich. Bei der Operation waren sie und überhaupt irgendwelche Epithelkörperchen nicht mit entfernt worden. Erst das bei der Sektion Entnommene zeigte außer den äußeren Epithelkörperchen im zurückgebliebenen Teil der Schilddrüse noch die inneren.

Auch *Noël Paton-Findlay* betonen die öfters sehr tiefe Lage der Epithelkörperchen in der Schilddrüse und bilden dies auch ab. Tatsächlich war also bei der Operation je etwa eine halbe Schilddrüse, aber nichts von Epithelkörperchengewebe herausgenommen worden, und so zeigte dieser — etwas unfreiwillige — Versuch auch, daß nicht die Entfernung der Schilddrüse, sondern die der Epithelkörperchen das Maßgebende ist, ganz in Übereinstimmung mit dem vorigen Versuch, in dem der Vergleich absichtlich vorgenommen worden war. Halten wir alle unsere Versuche zusammen, so ergeben sie, daß *Entfernung einer genügenden Zahl von Epithelkörperchen eine ausgesprochene Überempfindlichkeit gegen Guanidine bewirkt*. Der objektivste Maßstab ist darin gegeben, daß *Gaben, die sonst stets nur vorübergehende Krankheitszeichen machten, hier ausnahmslos schnellen Tod bewirkten*. Die tödliche Dosis ist auf unter die Hälfte gesunken. Fortlaufende Versuche am selben Tier zeigen dies jenseits individueller Schwankungen. Gleichzeitig wiesen unsere Versuche auch nach, daß die *Epithelkörperchenentfernung, nicht die Mitherausnahme eines Teiles der Schilddrüse, der bewirkende Faktor ist*.

Den gleichen Gedankengang, zu prüfen ob Epithelkörperchenherausnahme eine größere Empfindlichkeit gegen Guanidine herbeiführt, hatten nun, wie uns erst nach Abschluß unserer Versuche und Klarlegung ihrer Ergebnisse bekannt wurde (s. auch oben), auch schon *Noël Paton* und *Findlay* (wir entnehmen dies der großen Originalarbeit, die Herr Prof. *Noël Paton* die Güte hatte mir zu übersenden), sowie *Klinger*. Ausgiebig und beweisend verfolgt wurde die Frage allerdings bisher kaum. Die englischen Forscher berichten nur über 2 Versuche an ihrer 4 Epithelkörperchen beraubten Katzen. Sie verfolgten die galvanische Erregbarkeit und schließen, daß parathyreoprive Tiere Symptome bei einer bei Normaltieren unwirksamen Guanidinmenge aufweisen. Wegen Anwendung kleinerer Dosen und späten Eintrittes der Wirkung, wobei es schwerer ist die Folgen der Epithelkörperchenentfernung und der Guanidinvergiftung scharf zu trennen, sind die 2 Versuche wohl nicht ganz beweisend und einwandfrei, immerhin sei darauf hingewiesen, daß die *Schlussfolgerungen von Noël Paton und Findlay ganz mit dem übereinstimmen, was wir bei genauer systematischer Verfolgung der Frage feststellen konnten*. Zu keinem rechten Schluß kam dagegen *Klinger*. Er benutzte hauptsächlich Ratten und fand latent-tetanische, d. h. parathyreoprive Tiere im allgemeinen wohl empfindlicher als normale, die Unterschiede jedoch nicht sehr groß. Die Versuche erscheinen mir aber nicht sehr geordnet, so daß individuelle Schwankungen das Bild stark beherrschen. Und diese scheinen bei Ratten größer als bei Katzen zu sein, wie überhaupt zu derartigen Versuchen die Ratte wohl weniger geeignet ist, da bei ihr, wie auch *Klinger* betont, die Guanidinvergiftung mit der Tetanie nach Epithelkörperchenentfernung viel weniger übereinstimmt als bei den Katzen. Er berichtet zwar auch über Experimente an Katzen, aber nur über eine parathyreoprive Katze. Hier ist leider das Gewicht des Tieres (im Hinblick auf die gegebene Dose) nicht angegeben, so daß ein Vergleich kaum möglich ist; Prüfungen der galvanischen Erregbarkeit wurden anscheinend nicht vorgenommen. Auch vergiftete *Klinger* die Katze erst Wochen bzw. Monate nach Entfernung der Epithelkörperchen, während wir dies in den nächsten Tagen taten, absichtlich, um so die Möglichkeit einer Ersatzwucherung der ja so häufigen überzähligen

Epithelkörperchen auszuschließen. Zeigten *Klingers* Versuche eine gewisse Überempfindlichkeit, die aber über individuelle Schwankungen nicht stark hinausgeht — bei Ratten —, so weisen unsere Versuche — an Katzen — erstere weit stärker und einwandfreier, vor allem auch um individuelle Schwankungen auszuschließen vergleichsweise am selben Tiere, nach.

Ganz neuerdings haben *Bayer* und *Form* die Beziehungen der Epithelkörperchen zur Entgiftung der Guanidine, und zwar im Hinblick auf die Frage untersucht, ob die Epithelkörperchen bei chronisch mit Guanidin behandelten Tieren funktionelle oder anatomische Änderungen zeigen. Auf letzteres haben wir auch unser Augenmerk gerichtet, z. T. auch angeregt durch die Bemerkung *Biedls*, daß die Untersuchung des morphologischen Verhaltens der Epithelkörperchen bei der Guanidinvergiftung im Tierversuch noch ausstehe, „eine gesteigerte Inanspruchnahme dieser Organe müßte wohl in ihrem geweblichen Baue zum Ausdruck kommen, sei es in Form hyperplastischer Zustände, sei es in destruktiven Veränderungen“. Sehr aussichtsreich schien uns dieser Weg im Hinblick darauf kaum, daß sich funktionelle Abartungen vor allem auch gerade der Drüsen mit innerer Sekretion doch nur sehr teilweise in anatomisch faßbaren Änderungen ausdrücken. *Bayer-Form* fanden bei chronisch mit Guanidin behandelten Ratten keine Vergrößerung der Epithelkörperchen, auch keine sonstigen histologischen Veränderungen. Wir können dies — das erstere allerdings nur ohne die genauen Messungen, wie sie *Bayer* und *Form* vornahmen — auch für die Katze durchaus bestätigen. Auch bei uns zeigten die Epithelkörperchen der chronisch vergifteten Tiere nie Vergrößerungen oder histologische Veränderungen. Dementsprechend konnten *Bayer* und *Form* auch eine Steigerung der entgiftenden Leistung der Epithelkörperchen durch langdauernde Guanidinbehandlung nicht erzielen. Übrigens sei erwähnt, daß *Bayer-Form* bei chronisch vergifteten Ratten Starbildung oder trophische Störungen der Nagezähne — wie sie seit *Erdheim* bei der parathyreopriven Rattentetanie bekannt sind — nicht nachweisen konnten. Auch wir hatten an Versuche in dieser Richtung gedacht, sie aber zurückgestellt, weil es uns fraglich erschien, ob die Ratte das für das Studium der Guanidinvergiftung geeignete Tier ist, und den von uns beschrittenen an Katzen ausführbaren Weg zur Ergründung eines evtl. Zusammenhangs zwischen Epithelkörperchen und Guanidinvergiftung vorgezogen.

Und hier kamen wir zu tatsächlichen Ergebnissen. *Unsere Versuche scheinen mir in der Tat durchaus auf einen solchen Zusammenhang zwischen der Tätigkeit der Epithelkörperchen und den Guanidinen hinzuweisen, weitere wichtige Anhaltspunkte für die vor allem von Paton-Findlay aufgestellte Hypothese, daß die parathyreoprive Tetanie einer Guanidinvergiftung entspricht oder wenigstens sehr nahe steht, und daß eine Funktion der Epithelkörperchen in Entgiften bzw. Verhüten übermäßiger Bildung dieser oder ähnlicher Stoffe besteht, beizubringen und den Ring Epithelkörperchen—Guanidine—Tetanie enger zu schließen.*

Zum Schlusse wollen wir darauf hinweisen, daß eine solche Annahme auch eine Reihe von Unstimmigkeiten in den Erfahrungen bei parathyreopriven Tetanie (bzw. Tetanie des Menschen) zu erklären geeignet ist. Der Epithelkörperchenverlust bzw. die Untertätigkeit derselben stellt nur *ein* wenn auch das *grundlegende* Moment dar (wie auch *Farner*-

Klinger schon sehr mit Recht betonen, daß bei dem ungleichen Ausfall der Folgen der Epithelkörperchenentnahme das Ersatzintreten überzähliger Epithelkörperchen nur ein Faktor ist, ein anderer wichtiger im Stoffwechsel der einzelnen Tiere zu suchen ist). Dies Moment bedingt die spasmophile bzw. tetanische Diathese. Die kennzeichnende galvanische Übererregbarkeit ist wohl ihr objektivstes Kennzeichen (Angriffspunkt im Neuro-Myon). Guanidine spielen offenbar infolge Versagens der sie kontrollierenden Tätigkeit der Epithelkörperchen die maßgebende Rolle, vielleicht kommen aber noch andere biogene Amine mit in Betracht. Große Mengen lösen, den Tierversuchen mit großen Dimethylguanidingaben entsprechend, die tetanischen Krankheitszeichen (Angriffspunkt zentraler) unmittelbar aus, kleinere Mengen, wie sie wohl den Verhältnissen bei parathyreoprive bzw. sonstiger Tetanie eher entsprechen, wirken wahrscheinlich gemäß der Vorstellung *Franks*, indem sie die „Konstellationen der Zentren- und Nervenendorganfunktionen ändern, ohne selbst erregend zu wirken“. Verschiedenste Stoffe (s. die Guanidin-Kombinationsversuche von *Frank-Stern-Nothmann*) lösen dann die tatsächlichen Erscheinungen aus. Hier kommen also noch *Auslösungsursachen*, welche die eigentlichen Krankheitserscheinungen erst in Erscheinung setzen, hinzu, und diese sind im Stoffwechsel verankert, und daher, wie dieser, zeitlich und individuell und von vielen äußeren Beeinflussungen abhängig, sehr unterschiedlich. Hier liegt also ein zweites wichtiges Moment vor, um bei der tetanischen Bereitschaft (mangelnde Kontrolle der Guanidine infolge Tätigkeitsausfalls der Epithelkörperchen) die wirklich auftretende Menge der giftigen Guanidinkörper und eventuell anderer dann auslösender körpereigener Stoffe zu beeinflussen und so das Auftreten oder auch Fehlen von tatsächlichen Folgeerscheinungen zu erklären. So lassen sich schon die Verschiedenheiten bei verschiedenen Tierarten verstehen; ferner die schon lange bekannte, zuerst unverständliche, Erfahrung des verschiedenen Ausfalles, abhängig von der Ernährung. So ist vor allem der schlimme Einfluß von Fleischnahrung bekannt. Die Beziehungen des exogen aufgenommenen Kreatins zu den Guanidinen, besonders Dimethylguanidin, liegen nahe und werden auch von Anhängern endogener Bildung der Guanidine (aus Cholin) als möglich zugegeben (s. *Noël Paton*). Selbst Kalkzufuhr soll da nichts nützen (*Berkeley-Beebe*, s. oben). Nach neuesten Mitteilungen von *Dragstedt* sollen auch parathyreoprive Hunde mit reiner Kohlenhydratnahrung ohne manifest-tetanische Erscheinungen bleiben. Daß bei bestehender latenter Tetanie Schwangerschaft, starke Muskeltätigkeit, große Aufregungen, ferner alle möglichen Reizstoffe Anfälle auslösen, ist auch mit Stoffwechsel faktoren, z. T. wohl gerade auch mit Hinblick auf die Guanidinbildung, gut zu erklären. Alle stoffwechselerhöhenden Einflüsse können eben als Aus-

lösungs faktoren wirken, wie dies schon lange bekannt ist und neuerdings *Dragstedt*, *Philipp* und *Sudan* wieder hervorheben. Von solchen Gesichtspunkten aus wäre endlich auch die von manchen Seiten behauptete Erfahrung zu verstehen, daß Entfernung von Epithelkörperchen und Schilddrüse weniger wirksam sei als solche der Epithelkörperchen allein. Hier mag die Mitentfernung der Schilddrüse, wie schon *Vassale* und *Generali* vermuteten, allgemein stoffwechselherabsetzend mitwirken. Andere Untersucher konnten eine solche Erfahrung allerdings nicht bestätigen, und auch solche Ungleichheit der Ergebnisse könnte mit individuell und zeitlich wechselnden Stoffwechselverhältnissen zusammenhängen. Irgendwie aber muß — das wie (s. auch oben) wird noch verschieden aufgefaßt — die giftige Wirksamkeit der übermäßig vorhandenen Guanidine bei der Bewirkung der tetanischen Erscheinungen einen Angriffspunkt in Beeinflussung des P- und vor allem Ca-Stoffwechsels haben. Letzte Ergründung liegt hier in chemischer und physiko-chemischer Untersuchung, und da ist ja in den letzten Jahren viele wertvolle Arbeit geleistet, gerade auch im Hinblick auf die grundsätzliche Einheit der parathyreopriven Tetanie und der Guanidinvergiftung.

Ich hoffe, daß unsere Versuche zur Nachprüfung und Weiterarbeit anregen werden. Der *Zusammenhang zwischen Guanidinvergiftung und Tetanie*, vor allem aber die *unmittelbaren Beziehungen der Tätigkeit der Epithelkörperchen zu den Guanidinen (Dimethylguanidin)* scheinen mir durch sie weiter gestützt. Die Vereinigung der cellular durch Epithelkörperchenausfall bedingten Diathese als grundlegenden Momentes mit den dann sich erst humoral auswirkenden tetanischen Erscheinungen als Krankheitsauslösung ist das besonders Bemerkenswerte des Tetanieproblems, das uns auch zu unseren Versuchen anregte.

Zusammenfassung.

1. Die Krankheitserscheinungen und Erregbarkeitskurven der Guanidinvergiftung entsprechen bei Katzen denen nach Epithelkörperchen-entfernung. Besonders wirksam erscheint das Dimethylguanidin.

2. Die gegen die Gleichstellung beider Zustände vorgebrachten Gründe sind nicht entscheidend. Eine Kalkeinwirkung ist grundsätzlich auch bei der Guanidinvergiftung festzustellen. Die histologischen Veränderungen im Zentralnervensystem sind erst in späteren Zeitfolgen vorhanden und uncharakteristischer toxisch-degenerativer, nicht wirklich entzündlicher Natur. Anzeichen von Entzündung, wenn vorhanden, sind erst die Folge.

3. Die festgestellte Überempfindlichkeit ihrer Epithelkörperchen beraubter Tiere für die Guanidinvergiftung erhärtet die Anschauung,

daß die Epithelkörperchentätigkeit mit Entgiftung bzw. Bildungsverhinderung der Guanidine eng verknüpft ist, und die parathyreoprive Tetanie, und wohl überhaupt Tetanie, eine Guanidinvergiftung darstellt. Der Kreis Epithelkörperchen—Guanidine—Tetanie erscheint somit enger geschlossen.

4. Die Überempfindlichkeit für Guanidine tritt bei Verlust von vier Epithelkörperchen deutlich zutage, bei Entnahme von einem Epithelkörperchen nicht. Wie weit Verlust von zwei und drei Epithelkörperchen dieselbe bedingt, ist noch in Prüfung.
