

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Greifswald  
[Direktor: Prof. Dr. H. Loeschke].)

## Über die Wirkung von Vitamin C, thyreotropem Hormon und Thyroxin auf das Leberglykogen und die Schilddrüse sowie ihre gegenseitige Beeinflussung.

Von

Dr. med. H. Fischbach und Dozent Dr. A. Terbrüggen.

Mit 7 Abbildungen und 2 Tabellen im Text (=12 Einzelbilder).

(Eingegangen am 27. Mai 1937.)

In einer früheren Arbeit hat *Terbrüggen* in Übereinstimmung mit *Abercrombie*, *Marine*, *Baumann* und *Rosen* gezeigt, daß beim experimentellen Meerschweinchenskorbut histologische Veränderungen an der Schilddrüse auftreten, die im Sinn einer Funktionssteigerung zu deuten sind. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, daß sich die Aktivierung der Schilddrüse durch Ultraviolettbestrahlungen der skorbutischen Tiere noch weiter steigern läßt. Aus dem Verhalten der Nebennieren und der Gewichtskurve ließ sich schließen, daß durch die Bestrahlung eine schnellere und ausgiebigere Erschöpfung der Vitamin C-Vorräte bewirkt wird. Da eine solche Aktivierung der Schilddrüse bei vitaminreicher, aber calorisch unzureichender Ernährung nicht auftritt (Abb. 1), konnte geschlossen werden, daß sie vom Mangel des Vitamins C abhängig ist. Bei Mangel von Vitamin C kann schon nach kurzer Zeit eine unregelmäßige Konfiguration der Schilddrüsenfollikel, hohes Epithel und teilweise Verflüssigung des Kolloids nachgewiesen werden, während die Schilddrüse bei calorischer Unterernährung ein sehr flaches Epithel und dickes Kolloid aufweist. Demnach liegt, wie es der eine von uns ausgedrückt hat, bei der Avitaminose eine unzuverlässige Reaktion des Organismus vor, indem die Leistung der Schilddrüse verstärkt und dadurch eine Gewichtsabnahme beschleunigt wird, während sich die Schilddrüse bei reiner calorischer Unterernährung durch Ruhigstellung zweckmäßig anpaßt. Während Vitamin C-Mangel eine Glykogenverarmung der Leber und Aktivierung der Schilddrüse bewirkt, findet sich nach Ascorbinsäurebehandlung eine starke Glykogenspeicherung und Beruhigung der Schilddrüse. Es scheint demnach, daß das Vitamin C den schilddrüsenanregenden Stoffen entgegenwirkt, während bei Vitaminmangel ein, die Bildung oder Wirkung des thyreotropen Hormons hemmender Faktor fortfällt.

Bei der Frage, ob das Vitamin C eine Hemmung der Bildung des thyreotropen Hormons im Hypophysenvorderlappen bewirkt, oder dem

thyreotropen Hormon oder dem Thyroxin (*Kreibitz*) entgegenwirkende Eigenschaften besitzt, interessierte uns vor allem seine Beziehung zum Glykogenstoffwechsel der Leber.

Als Ausgangsbasis für die meisten Versuche dient eine Nahrung, bei der der Vitamin C-Gehalt konstant ist. Wir haben deswegen zunächst die meisten Meerschweinchen vitaminfrei (sterilisierte Milch, Heu, Hafer) ernährt und vom 10. oder 11. Tag an, wenn die Tiere praktisch gleich vitaminarm sind, 10–20 Tage je 0,5 mg Ascorbinsäure (Cebion Merck)<sup>1</sup> subcutan injiziert. Diese Menge genügt, um einen zunächst auftretenden Gewichtsabfall aufzuhalten und den Vitaminhaushalt auszubalancieren (*Demole und Ippen, Kühnau, Schröder, Stepp und Wendt*). Die Schilddrüse so behandelter Meerschweinchen entspricht etwa der von Tieren

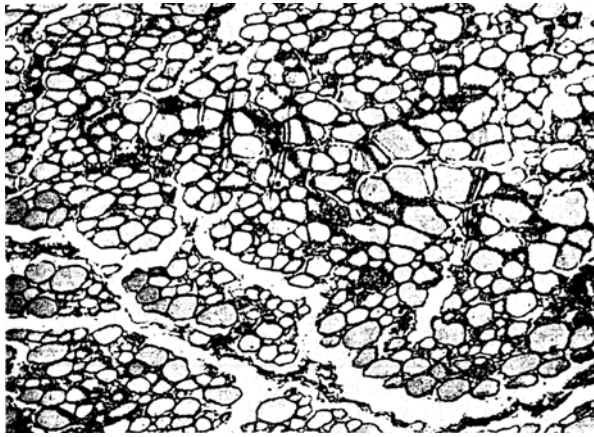


Abb. 1. Vergrößerung etwa 60fach. Nr. 32. 30 Tage lang calorisch unterernährt, aber reichlicher Vitamin Gehalt der Nahrung. Gewichtsabnahme in den 30 Tagen 50 g. Die Follikel sind mit dichtem Kolloid gefüllt, die Epithelien sind sehr flach; Bild der Kolloidspeicherung ähnlich wie nach Thyroxinbehandlung (vgl. Abb. 5). Dieses Ruhebild der Schilddrüse steht im Gegensatz zu der Aktivierung bei Vitamin C-Mangel (vgl. Virchows Arch. 298, 653, Abb. 2).

mit gewöhnlicher Stallkost. Im allgemeinen verwandten wir für jeden Versuch 2–3 männliche Meerschweinchen von 250–350 g Anfangsgewicht. Die Wägung und Injektion wurde jeden Tag zur selben Zeit vorgenommen. Am Schluß des Versuches Tötung in kurzer Chloroform-Äthernarkose. Schilddrüse und Leber werden sorgfältig gewogen und in Formalin und Alkohol fixiert. Zum Glykogen-nachweis diente die *Bestsche* Carminfärbung.

*Kontrollen:* Zum kontrollierenden Vergleich wurden 5 Versuchsgruppen angesetzt, die im wesentlichen auch mit den in der früheren Arbeit beschriebenen übereinstimmen. Bei normaler, d. h. nicht sterilisierter Heu-, Hafer- und Milchkost nehmen die Tiere in 30 Tagen etwa 40 g zu, die Leber ist sehr glykogenreich und die Schilddrüse bietet ein ziemlich ruhiges Bild mit ziemlich niedrigen Epithelien und wenig vakuolisiertem dichtem Kolloid und wiegt durchschnittlich 0,042 g oder 0,130%<sub>100</sub> des Körpergewichtes. Ganz dasselbe Verhalten zeigen auch

<sup>1</sup> Für die Überlassung der Ascorbinsäure (Cebion) sind wir der Firma Merck, für die Überlassung des thyreotropen Hormons der Firma Schering-Kahlbaum zu Dank verpflichtet.

die mit einer sterilisierten Heu-Hafer-Milch-Kost ernährten Tiere, die 30 Tage auf dieser Skorbutkost gehalten wurden, aber vom 12. Tag an 0,5 oder 20 mg Ascorbinsäure bekamen. Zu bemerken ist, daß die mit 0,5 mg Ascorbinsäure behandelten Tiere etwas weniger Glykogen in der Leber aufweisen, als die mit 20 mg gespritzten (Tabelle 1 und Virchows Arch. **298**, 647).

Besonders wichtig erscheint uns, daß die während 30 Tage calorisch unterernährten Meerschweinchen, die aber eine vitaminreiche Nahrung bekamen, das Bild einer kleinen und sehr ruhigen Schilddrüse zeigen (Abb. 1), obwohl die Leber glykogenfrei ist. Das Gewicht der Schilddrüse beträgt durchschnittlich 0,039 g oder im Verhältnis zum Gewicht des Körpers am Ende des Versuches 0,136‰, entspricht also ganz dem bei normaler Ernährung (0,130‰); die Follikel sind rund, das Epithel ist sehr niedrig und das Kolloid sehr dicht.

Im Gegensatz zu den Hungerschilddrüsen stehen die beim Skorbut. Während in der früheren Arbeit die Skorbuttiere fast agonal untersucht wurden, haben wir jetzt die Schilddrüsen nach nur 11tägiger Skorbutkost, also zu einem Zeitpunkt, in dem der Körper eben seine Vitaminreserven aufgebraucht hat, verarbeitet. Die Gewichtskurve dieser Tiere zeigt in den ersten Tagen bei beiden Versuchstieren einen Anstieg, um dann bei dem einen Tier stehenzubleiben und beim anderen unter das Anfangsgewicht abzusinken. Die Schilddrüse ist in beiden Fällen gegenüber der Norm deutlich vergrößert und wiegt im ersten Fall 0,0852 g bzw. 0,236‰, und im zweiten 0,0636 g bzw. 0,223‰ des Körpergewichtes. Auch in diesen Fällen, bei denen noch kein ausgeprägter Skorbut, sondern erst ein beginnender Vitaminmangel besteht, zeigt sich prinzipiell dasselbe Bild wie beim voll entwickelten Skorbut: Die Follikel der Schilddrüse haben ein relativ hohes Epithel und weniger dichtes, schwindendes Kolloid; die Leber ist fast glykogenfrei. Aus diesem Versuch geht hervor, daß die Deutung, daß die beim Skorbut auftretenden Schilddrüsenveränderungen ihre Ursache im Fehlen des Vitamin C und nicht im Hunger oder allgemeinen Verfall haben, zu Recht besteht. Ebenfalls muß das so frühzeitige Schwinden des Leberglykogens auf den Vitaminmangel und nicht auf eine calorische Unterernährung zurückgeführt werden.

#### Thyreotropes Hormon.

*Loeb*, *Aron* sowie *Janssen* und *Loeser* u. a. haben nachgewiesen, daß aus dem Vorderlappen der Hypophyse ein Stoff gewonnen werden kann, der nach parenteraler Injektion eine kräftige Aktivierung und Funktionssteigerung der Schilddrüse, das Bild einer starken Hyperthyreose hervorruft. Dieses thyreotrope Hormon ist seitdem sowohl in seiner Wirkung auf die Schilddrüse als auch auf den Effekt am Leberglykogen, am Grundumsatz und am Jodspiegel vielfach untersucht worden. So fanden *Eitel* und *Loeser* nach Behandlung mit thyreotropem Hormon eine Glykogenverarmung der Leber, wie sie auch nach Thyroxin-gaben auftritt. Da wir selbst in früheren Versuchen eine Glykogen-

speicherung und vielleicht sogar Verfestigung in der Leber durch Ascorbinsäure gesehen haben, bestand vor allem die Frage, ob auch bei Behandlung der Versuchstiere mit thyreotropem Hormon eine Beeinflussung des Leberglykogens durch Ascorbinsäure auftritt und ob eine solche Beeinflussung parallel mit einer Änderung des Schilddrüsenbildes einhergeht oder unabhängig davon ist.

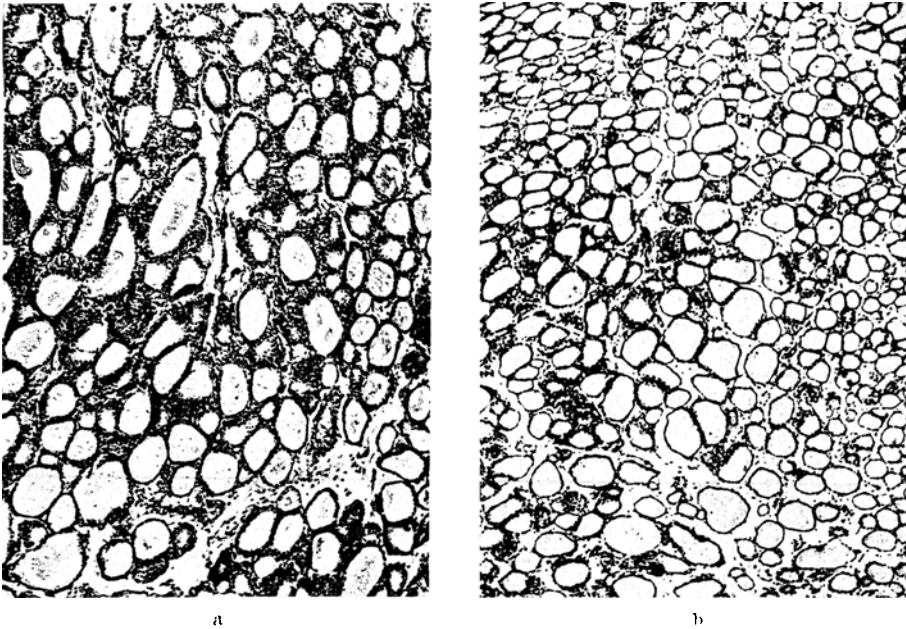


Abb. 2a und b. Vergrößerung etwa 60fach. a links Nr. 79. 2mal 2 E. thyreotropes Hormon. Deutliche Aktivierung der Schilddrüse, hohes Epithel, teilweise Verflüssigung des Kolloids. Vergrößerung der Follikel. Leber glykogenfrei. b rechts Nr. 76. 6mal 50 mg. Ascorbinsäure intraperitoneal und in den letzten beiden Tagen 2 E. thyreotropes Hormon. Die Hemmung der Aktivierung durch die Ascorbinsäurebehandlung, ist im Vergleich mit der Abb. 1 sehr deutlich. In der Leber ist reichlich Glykogen vorhanden.

Die histologischen Veränderungen der Schilddrüse nach Behandlung mit thyreotropem Hormon entsprechen den Beschreibungen. 2 Einheiten (Abb. 2a und 3a) bewirken eine geringere Aktivierung als 100 Einheiten (Abb. 4a und 5), was sich auch im Gewicht der Schilddrüsen ausdrückt. In beiden Fällen zeigt sich eine unregelmäßige Kontur der Follikel, in denen bei Behandlung mit hohen Dosen richtige Leistenbildungen auftreten. Das Epithel ist hoch und hell, bleibt aber immer einschichtig, das Kolloid verflüssigt sich mehr und mehr, bis es ganz verschwunden ist. Die Interstitien sind im Gegensatz zu den Hungerschilddrüsen dichter, blutreicher und zellreicher geworden. Das ganze Bild entspricht dem, wie es von *Aron, Anderson und Collip, Basset, Kuschinski, Munlyong Koh, A. Loeser, Schockaert, Herte und Kranes, Scowen und Spence, Max,*

*Schnecke*, *Loeb*, *Schwartzbach*, *Uhlenhuth*, *Giedocz*, *Thompson*, *Heyl* und *Laqueuer*, *Schüthenhelm* und *Eisler*, *Janssen*, *Elmer*, *Scheps*, *Schneider*, *Zajic*, *Kippen*, *Oehme* u. a. beschrieben ist.

Im ganzen wurden 11 verschiedene Versuchsgruppen mit thyreotropem Hormon angesetzt, von denen zunächst die Kontrollen ohne Ascorbinsäurebehandlung zu erwähnen sind.

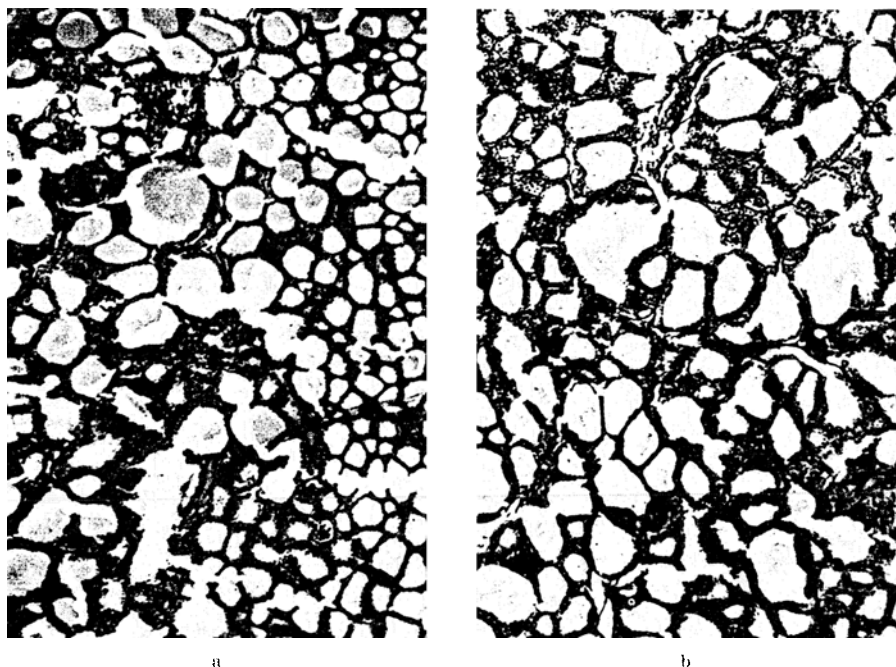


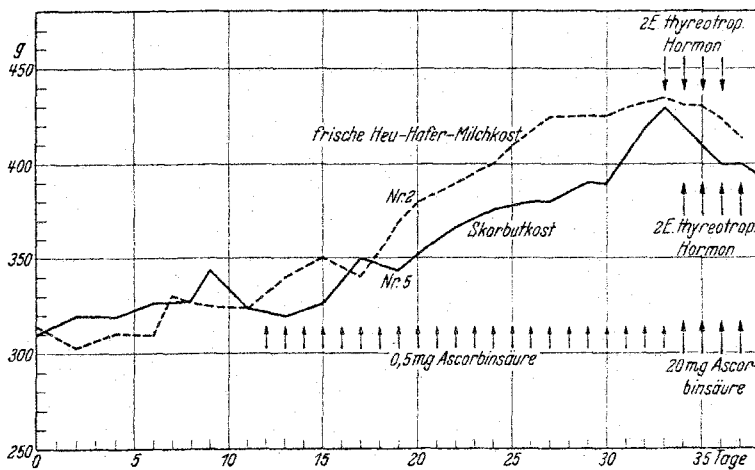
Abb. 3a und b. Vergrößerung etwa 60fach. a links. Nr. 2. 30 Tage normale Heu-Hafer-Milchkost, dabei Gewichtszunahme von 310 auf 445 g. In den letzten 4 Tagen täglich 2 E. thyreotropes Hormon und dabei Gewichtsabnahme um 25 g. Die Leber ist im Gegensatz zu Kontrollen völlig glykogenfrei. b rechts. Nr. 5. 10 Tage lang Skorbutkost, dann täglich 22 Tage lang 0,5 mg Ascorbinsäure, dabei Gewichtszunahme von 329 auf 410 g. In den letzten 4 Tagen täglich 2 E. thyreotropes Hormon und gleichzeitig 20 mg Ascorbinsäure. Trotz der Ascorbinsäure 25 g Gewichtsverlust; Leber aber wie in dieser ganzen Versuchsreihe glykogenreich. In beiden Bildern deutliche Aktivierung der Schilddrüse erkennbar. Keine auffällige Beeinflussung des Schilddrüsenbildes durch die höhere Ascorbinsäurebehandlung.

In der ersten Versuchsgruppe wurden 2 Meerschweinchen von etwa 300 g Ausgangsgewicht 14 Tage mit frischem Heu, Hafer und Milch gefüttert, wobei ein Gewichtsanstieg von 30—35 g erzielt wurde. In den letzten 2 Tagen bekam jedes Tier je 2 Einheiten thyreotropes Hormon subcutan injiziert, worauf die Gewichtskurve am zweiten Tag einen deutlichen kleinen Gewichtsabfall zeigt. Die Schilddrüse dieser Meerschweinchen zeigt das typische Bild der Aktivierung, wenn auch in geringerem Maße als bei Behandlung mit größeren Dosen (Abb. 2a). Die Follikel sind sowohl zentral als auch peripher größer geworden, das Epithel bedeutend höher, das Kolloid zeigt deutliche Verflüssigung und das Interstitium ist saftreicher. Dabei ist auch das Schilddrüsen-gewicht gegenüber der Norm

deutlich angestiegen und beträgt durchschnittlich 0,052 g oder 0,167 $\frac{0}{100}$  des Körpergewichtes. Trotz der kurz dauernden Behandlung mit kleinen Dosen thyreotropen Hormons ist die Leber vollkommen glykogenverarmt, während in allen Kontrollen reichlich Glykogen vorhanden ist.

Die zweite Versuchsgruppe mit 3 Meerschweinchen wurde 30 Tage ebenfalls mit Heu, Hafer und Milch gefüttert und zeigt eine Gewichtszunahme von etwa 70 g. Dann wurden 4mal 2 Einheiten thyreotropes Hormon injiziert, worauf das Gewicht vom zweiten Tag an um durchschnittlich 15 g abnahm. Das Schilddrüsenbild unterscheidet sich vom vorigen vor allem dadurch, daß die Epithelien der Follikel noch höher geworden sind und die vergrößerten Follikel unregelmäßige

Tabelle 1. Gewichtskurve von Meerschweinchen Nr. 2 und 5.



Die Gewichtskurve der zunächst 10 Tage auf Skorbutkost gehaltenen und dann täglich mit 0,5 mg Ascorbinsäure behandelten Meerschweinchen verläuft wie die Kurve der mit nichtsterilisierter Heu-Hafer-Milchkost ernährten.

Die Behandlung des Meerschweinchen Nr. 2 mit thyreotropem Hormon führt zu völliger Glykogenverarmung der Leber.

Trotz gleichstarker Aktivierung der Schilddrüse des mit Ascorbinsäure behandelten Meerschweinchen Nr. 5 und trotz abfallender Kurve des Körpergewichtes ist die Leber doch sehr glykogenreich! (s. Abb. 3a und b).

Gestalt annehmen. Das Kolloid ist dabei sehr stark verdünnt, das Schilddrüsen-gewicht noch weiter angestiegen (0,072 g bzw. 0,190 $\frac{0}{100}$  des Körpergewichtes). Die Leber ist auch hier wieder völlig glykogenfrei. Dieser Gruppe können wir, auch als Kontrolle geltend, die Meerschweinchen anschließen, die nach 10tägiger Skorbutkost außerdem täglich 9mal 0,5 mg Ascorbinsäure subcutan erhielten: diese Versuchsgruppe ist ja geradezu die Ausgangsbasis unserer Versuche, da wir in diesen Fällen eine Normierung des Vitamin C-Gehaltes erzielt haben. Im einzelnen unterscheiden sich die Schilddrüsen dieser Versuchsgruppe aber nicht von der beschriebenen. Das Schilddrüsen-gewicht ist noch etwas angestiegen (0,211 $\frac{0}{100}$  des Körpergewichtes), histologisch ergibt sich aber kein Unterschied. Die Leber ist wie bei den mit nichtsterilisierter Kost ernährten Tieren vollkommen glykogenfrei.

Noch deutlicher sind die Schilddrüsenveränderungen nach 4maliger Injektion von 100 Einheiten thyreotropen Hormons (Abb. 4a). Jetzt ist das Bild stärksten

Hyperthyreoidismus erreicht. Die Schilddrüse zeigt jetzt kleinere, aber zahlreichere Follikel mit recht hohem, hellem Epithel, eine sehr unregelmäßige Begrenzung der Follikel, in denen es zu Leistenbildungen und höckerigen Vorsprüngen gekommen ist, und eine totale Verflüssigung des Kolloids. Mit 4maliger Injektion von 100 Einheiten haben wir 2 Gruppen von je 3 Meerschweinchen behandelt, deren Schilddrüsenbild aber gleichartig ist. In der einen Gruppe haben wir zunächst 10 Tage Skorbutkost gegeben, dann 7mal 0,5 g Ascorbinsäure gespritzt und darauf folgend

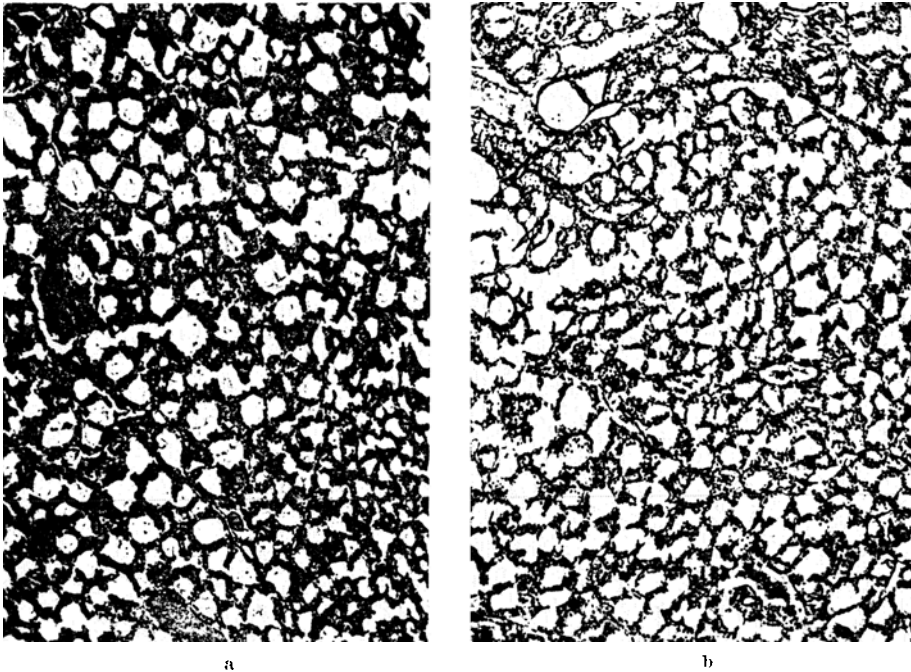


Abb. 4a und b. Vergrößerung etwa 60fach. Gewichtskurve von Meerschweinchen Nr. 18 und 23. a Schilddrüse Nr. 18. 100 E. thyreotropes Hormon bei täglich 0,5 mg Ascorbinsäure. Leber fast völlig glykogenfrei. b Schilddrüse Nr. 23. 100 E. thyreotropes Hormon bei täglich 20 mg Ascorbinsäure. Leber sehr glykogenreich. Die Aktivierung der Schilddrüse ist in beiden Fällen stärker als in Abb. 2 und 4. Eine Beeinflussung des Schilddrüsenbildes ist durch die Behandlung mit 20 mg Ascorbinsäure nicht erkennbar.

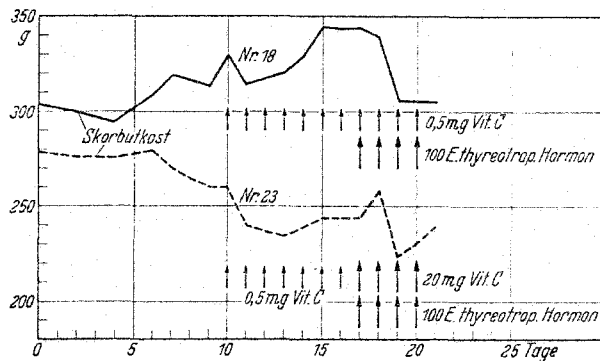
ohne weitere Ascorbinsäurebehandlung thyreotropes Hormon angewandt. In diesen letzten 5 Tagen sank das Körpergewicht um durchschnittlich 28 g, die Schilddrüse wog  $0,300\%$  des Körpergewichtes. Die nächste Versuchsgruppe unterscheidet sich nur dadurch, daß auch in den letzten Tagen gleichzeitig mit dem thyreotropem Hormon täglich 0,5 mg Ascorbinsäure gespritzt wurde; in dieser Gruppe beträgt die Gewichtsabnahme 30 g, das Durchschnittsgewicht der Schilddrüse ist noch höher und liegt bei  $0,470\%$  des Körpergewichtes. Im ersten Fall ist die Leber fast vollständig glykogenfrei, während sie in der zweiten Gruppe geringe Mengen Glykogen enthält.

Es ist bekannt, daß der *Höhepunkt der Wirkung des thyreotropen Hormons* im allgemeinen schon am 3. oder 4. Tag nach Beginn der Injektionen erreicht ist. Diese Beobachtung trifft auch für die Gewichts-

abnahme und die Glykogenverarmung der Leber zu. Wir haben nur zwei Gruppen von Versuchen unternommen, um die *Dauerwirkung des Hormons* festzustellen.

In einem Versuch wurden 8mal 2 Einheiten und im anderen 8mal 100 Einheiten thyreotropen Hormons gespritzt. In beiden Versuchsgruppen zu je 3 Meerschweinchen haben wir zunächst 10 Tage lang Skorbutkost gegeben, unter deren Einfluß das Körpergewicht konstant bleibt. Dann wurde 9mal zu dieser Skorbutkost 0,5 mg Ascorbinsäure injiziert und darauffolgend 8mal täglich 0,5 mg Ascorbinsäure und je 2 bzw. 100 Einheiten thyreotropes Hormon. Auf die ersten Injektionen des Hormons erfolgte wie gewöhnlich ein Gewichtsabfall von etwa 30 g. Am 4. oder 5. Tag p. i. beginnt sich jedoch die abfallende Kurve in eine aufsteigende zu verwandeln, wenn auch das Ausgangsgewicht nicht ganz wieder erreicht wird. Der

Tabelle 2. Gewichtskurve von Meerschweinchen 18 und 23.



Bei 23 ist in den letzten Tagen statt 5 mg, 20 mg Ascorbinsäure gespritzt worden. Trotzdem sich das Schilddrüsenbild noch nicht geändert hat, doch schon Gewichtszunahme! Bei Tier 18 ist Leber glykogenfrei, bei Tier 23 sehr glykogenreich! Vergl. die Schilddrüse der beiden Versuchstiere in Abb. 4!

gesamte Gewichtsverlust ist aber geringer als nach 4maliger Behandlung. Dem entspricht auch, daß die Leber, die ja nach 2 oder 4 Injektionen mehr oder weniger glykogenfrei ist, jetzt wieder geringe Mengen Glykogen enthält.

Die Schilddrüse wiegt nach 8maliger Behandlung mit 2 Einheiten thyreotropem Hormon nur  $0,150^{0/100}$ , während die nach 8maliger Injektion von 100 Einheiten  $0,390^{0/100}$  des Körpergewichtes ausmacht. Histologisch ist dabei das Bild etwa dasselbe wie nach nur 4maliger Behandlung (Abb. 5); vielleicht kann man sogar sagen, daß das histologische Bild noch stärker aktiviert ist, von Kolloid ist keine Spur mehr nachzuweisen. Da aber nach 4—5 Tagen schon wieder eine Zunahme des Körpergewichtes und Leberglykogens auftritt, während die Schilddrüse noch das Bild höchster Aktivität bietet, muß entweder ein Absinken der Wirkstoffausschüttung aus der Schilddrüse oder eine periphere Regulation, eine Gegenwirkung angenommen werden. Während es also gelingt, durch das thyreotrope Hormon die Schilddrüsentätigkeit anzuregen und



sämtliche Symptome der Hyperthyreose zu erzeugen, ist es nicht möglich, diese Erscheinungen zur Dauerkrankheit zu steigern. Es tritt vielmehr schon mit der Umstimmung der Schilddrüsentätigkeit eine Gegenregulation ein (*Loeser*). Diese zeitlich begrenzte Wirkung des Hormons ist schon seit *Anderson* und *Collip* bekannt. Auch ist nachgewiesen, daß nach noch längerer Hormonbehandlung das Schilddrüsenbild wieder zur Norm zurückkehrt (*Loeser*). Ebenso, wie in unseren Versuchen schon nach 8 Tagen, konnte *Loeser* nachweisen, daß die Leber trotz

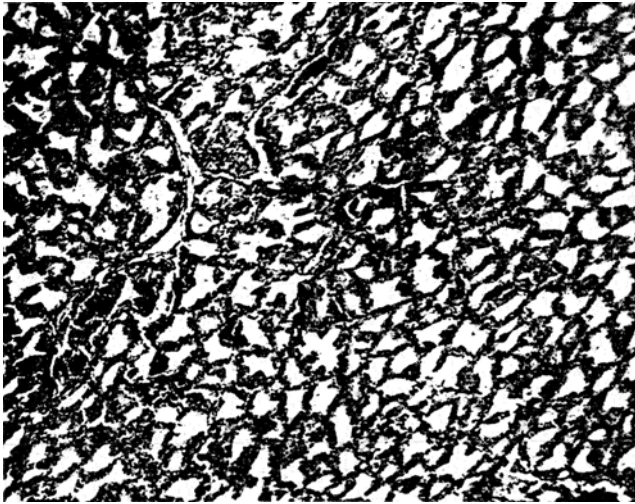


Abb. 5. Vergrößerung etwa 60fach. Nr. 26. 10 Tage Skorbutkost, dann 17mal 0,5 mg Ascorbinsäure und in den letzten 8 Tagen täglich 100 E. thyreotropes Hormon. Auf die Injektion des thyreotropen Hormons zunächst starke Gewichtsabnahme bis zum 4. Tag und dann wieder deutlicher Gewichtsanstieg. Die Leber enthält geringe Mengen Glykogen. Trotz der Gewichtszunahme ist aber das histologische Schilddrüsenbild noch ebenso unruhig wie nach 4maliger Behandlung mit 100 E. thyreotropem Hormon, die Lunnina sind noch etwas enger und kolloidärmer geworden.

gleichbleibender Hormonzufuhr nach 2—4 Wochen wieder Glykogen speichert. Unsere Untersuchungen betreffen hauptsächlich die Frage, wieweit das Vitamin C eine Schutzwirkung ausübt und wieweit es etwa unabhängig von der Schilddrüse den Glykogengehalt der Leber beeinflußt. Festzuhalten ist, daß die in der Gewichtskurve und im Leberglykogen erkennbare Gegenregulation einsetzt, *bevor* das Schilddrüsenbild sich beruhigt.

#### Thyreotropes Hormon und Vitamin C.

Setzt man dem Extrem des vitaminfreien, mit thyreotropem Hormon behandelten Organismus das, des mit hohen Dosen Ascorbinsäure versorgten gegenüber, so zeigen sich nur bei Verwendung kleiner Dosen thyreotropen Hormons Unterschiede im Verhalten der Schilddrüse,

während das Leberglykogen auch bei hohen Hormondosen deutlich und eindeutig beeinflußt wird. Diese Beeinflussung des Leberglykogens und auch des Körpergewichtes durch Ascorbinsäure, die vielfach unabhängig von der Wirkung auf die Schilddrüse zu sein scheint, ist das auffallende Ergebnis der folgenden Versuche. In 3 Versuchsgruppen tritt dies Verhalten deutlich zutage.

Entsprechend den Angaben von *Loeser* gelingt es, durch hohe Dosen Ascorbinsäure kleine Dosen thyreotropen Hormons zu kompensieren. In der ersten Versuchsgruppe haben wir 2 bei normaler Heu-Hafer-Milchkost gehaltene Meerschweinchen vom üblichen Gewicht an 2 aufeinanderfolgenden Tagen mit je 2 Einheiten thyreotropen Hormons gespritzt und, wie beschrieben, eine deutliche Aktivierung der Schilddrüse, einen Gewichtsverlust von 22,5 g und Glykogenverarmung der Leber erzielt. 2 weiteren gleichartig gehaltenen Tieren wurde aber schon 4 Tage vor der Hormonbehandlung täglich 50 mg Ascorbinsäure in die Bauchhöhle gespritzt und diese Behandlung auch gleichzeitig mit der Hormonapplikation weitergeführt, so daß die Tiere 400 mg Ascorbinsäure und im ganzen 4 Einheiten thyreotropes Hormon erhielten. In diesem Versuch erleidet das eine Tier eine Gewichtsabnahme von 10 g und das andere bleibt mit seinem Gewicht stehen. Im ersten Fall beträgt das Schilddrüsen-gewicht  $0,160\%$ , im zweiten  $0,167\%$ . Histologisch zeigt die Schilddrüse des Tieres mit Gewichtsverlust etwas höheres Epithel als die des anderen. Aber in beiden Fällen ist keine Aktivierung vorhanden, wie im Versuch ohne Ascorbinsäure. Das Epithel der runden Follikel ist ziemlich flach, das Kolloid dicht, wie im Vergleich der Abb. 2a und b deutlich zeigt. Die Leber ist im Gegensatz zu dem askorbinsäurefrei behandelten Tier im ersten Fall mäßig, im zweiten reich an Glykogen. Wir haben in diesem Versuch also eine deutliche Gegenwirkung der Ascorbinsäure gegen die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse, und zwar geht die Beeinflussung der Schilddrüse parallel mit dem Einfluß auf Gewichtskurve und Leberglykogen.

Wesentlich anders verhält sich Schilddrüse und Leberglykogen bei Verwendung höherer Dosen Hormons und kleinerer Dosen von Ascorbinsäure. Parallel den eben beschriebenen Versuchen mit 4mal 2 Einheiten thyreotropen Hormons gehen solche, in denen gleichzeitig 20 mg Ascorbinsäure injiziert werden. 3 Meerschweinchen von etwa 300 g Gewicht erhalten zunächst 10 Tage lang Skorbutkost und dann 22mal täglich 0,5 mg Ascorbinsäure. Unter dieser Behandlung steigt das Gewicht auf etwa 400 g an. In den letzten 4 Tagen erfolgt täglich je 1 Injektion von 2 Einheiten thyreotropen Hormons und je 20 mg Ascorbinsäure. Diese Versuchsgruppe unterscheidet sich also von den Kontrollen lediglich durch die gleichzeitig gegebenen 20 mg Ascorbinsäure (vgl. das Beispiel in Abb. 3 und Tabelle 1). Trotz der Ascorbinsäure sinkt das Gewicht unter dem Einfluß des thyreotropen Hormons durchschnittlich um 22 g ab. Die Schilddrüse entspricht gewichtsmäßig der der Kontrolle und beträgt im Durchschnitt  $0,200\%$  des Körpergewichtes. Histologisch findet sich kein Unterschied gegen die Kontrollen (Abb. 3a und b). Die Follikel sind weit, verlieren aber ihre rundliche Form, das Epithel ist hoch, das Kolloid dünn. Trotz der Gewichtsabnahme und der Schilddrüsenaktivierung zeigt die Leber jedoch ein prinzipiell anderes Verhalten als bei den mit thyreotropem Hormon, ohne hohe Ascorbinsäuredosen behandelten Meerschweinchen. Der Glykogengehalt der Leber kann sich fast mit dem der auf einer Mastkost gehaltenen Tiere messen.

Dasselbe Verhalten zeigt auch eine weitere Versuchsgruppe, in der nach der üblichen Vorbehandlung neben 4mal 100 Einheiten thyreotropen Hormons 4mal je 20 mg Ascorbinsäure gespritzt wurden. In diesen Versuchen ist die Abnahme des Körpergewichtes nicht einmal so bedeutend wie im vorigen Versuch. Kurz

nach der ersten Injektion des thyreotropen Hormons sinkt das Gewicht 2 Tage lang ab, um dann ungefähr auf derselben Höhe zu bleiben oder gar eine Spur wieder anzusteigen, ein Verhalten, wie wir es auch bei 8maliger Behandlung mit thyreotropem Hormon gesehen haben. Wenn in diesem Versuch der Gewichtsanstieg so viel schneller erfolgt als bei Behandlung mit 2 Einheiten Hormons oder als ohne gleichzeitige Vitamin C-Gaben, so läßt sich das wahrscheinlich darauf zurückführen, daß die Gegenregulation bei Behandlung mit 100 Einheiten schneller eintritt und noch durch die Ascorbinsäurebehandlung begünstigt wird. Je schneller und kräftiger das thyreotrope Hormon eine Ausschüttung des Wirkstoffes der Schilddrüse bewirkt, desto schneller scheint die Gegenregulation einzusetzen. Die Schilddrüse selbst bietet gegenüber den ohne Vitamin C mit thyreotropem Hormon behandelten keinen wesentlichen Unterschied. Das Gewicht beträgt  $0,347^{0,00}_{100}$  des Körpergewichtes. Histologisch zeigt sich trotz der Ascorbinsäurebehandlung eine stärkste Aktivierung mit totaler Verflüssigung des Kolloids (Abb. 4 und Tabelle 2.) Trotzdem aber verhält sich auch in dieser Versuchsgruppe die Leber in allen Fällen ganz anders als bei den ohne Vitamin C behandelten Vergleichstieren. Sie enthält wieder Glykogen, das genau so reichlich vorhanden ist wie bei den mit 2 Einheiten Hormon und 20 mg Ascorbinsäure behandelten Meerschweinchen.

Aus den angeführten Versuchen geht also hervor, daß 2 Injektionen von 2 Einheiten thyreotropen Hormons in der Lage sind, einerseits die Schilddrüse zu aktivieren und andererseits eine völlige Glykogenverarmung der Leber herbeizuführen. Dasselbe gilt auch von der 4maligen Injektion von je 2 oder 100 Einheiten des Hormons. Durch diese Hormonbehandlung wird gleichzeitig ein Abfall der Gewichtskurve bedingt, dessen Grad abhängig ist von der Menge des zugeführten Hormons. Bei 8maliger Behandlung der Versuchstiere mit großen Dosen Hormon zeigt sich an der Gewichtskurve und am Wiederauftreten geringer Mengen Leberglykogens schon der Beginn einer Gegenregulation gegen die Wirkung des thyreotropen Hormons bzw. des Schilddrüsenwirkstoffes.

Im Vergleich mit den angeführten zeigen gleichartige Versuche, bei denen aber außer dem thyreotropen Hormon auch Ascorbinsäure in größeren Dosen gespritzt ist, deutliche Abweichungen. Bei 6maliger Applikation von je 50 mg Ascorbinsäure und 2maliger Injektion von 2 Einheiten thyreotropen Hormons findet sich eine Beeinflussung der Schilddrüse im Sinne der Beruhigung und eine gehemmte Glykogenmobilisation in der Leber. Bei 4maliger Verabreichung von je 2 Einheiten Hormon und 4mal 20 mg Ascorbinsäure ist ein Einfluß auf die Schilddrüse und Gewichtskurve nicht zu erkennen und trotzdem findet sich eine sehr starke Glykogenspeicherung in der Leber. Auch nach 4mal 100 Einheiten thyreotropem Hormon und 20 mg Ascorbinsäure zeigt sich dasselbe Verhalten, trotzdem die Ascorbinsäuredosis im Verhältnis zum Hormon sehr gering ist, ist die Leber sehr glykogenreich.

Die gehemmte Glykogenmobilisation bzw. die reichliche Glykogenspeicherung in der Leber nach Ascorbinsäurebehandlung von Meerschweinchen, die mit thyreotropem Hormon gespritzt worden sind, läßt sich durch 2 Regulationsmechanismen erklären. Im Versuch mit 2mal 2 Einheiten Hormon und großen Dosen Vitamins zeigt sich einher-

gehend mit der Hemmung der Glykogenmobilisierung eine Hemmung der Schilddrüsenaktivierung. Diese Beobachtung beweist in Übereinstimmung mit *Loeser* sowie *Elmer*, *Giedocz* und *Scheps* und entgegen *Schaefer* sowie *Schneider* und *Widmann*, daß das Vitamin C der Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse entgegenarbeitet. Dasselbe Verhalten im umgekehrten Sinn zeigte sich, wie erwähnt, auch beim vitaminfrei ernährten Meerschweinchen, beim Skorbut, bei dem sich regelmäßig eine Aktivierung der Schilddrüse und schon sehr frühzeitig, bevor das Körpergewicht absinkt, auch ein Glykogenschwund der Leber findet. Aus diesem Verhalten ist zunächst nur eine gewisse Abhängigkeit der Schilddrüsenfunktion und damit des von dieser beeinflußten Leberglykogens vom Vitamin C zu erkennen. Wesentlich anders müssen aber die Ergebnisse der Behandlung mit hohen Dosen thyreotropen Hormons und Ascorbinsäure beurteilt werden. Trotz der sehr starken Aktivierung der Schilddrüse durch 2 oder 100 Einheiten thyreotropen Hormons findet sich bei gleichzeitiger Applikation von kleineren bis mittleren Dosen (tägl. 20 mg) Ascorbinsäure eine starke Glykogenspeicherung der Leber. Hier kann man nicht annehmen, daß diese Glykogenspeicherung abhängig ist von der Funktion der Schilddrüse, sondern hier muß es sich um einen andersartigen Regulationsvorgang handeln, der einsetzt, bevor das Schilddrüsenbild sich wieder der Norm angleicht. Wenn man annehmen würde, daß die Ascorbinsäurewirkung auf das Leberglykogen nur den Umweg über den Schilddrüsenwirkstoff haben würde, müßte man erwarten, daß sich auch bei Behandlung der Meerschweinchen mit diesem Wirkstoff und Ascorbinsäure dasselbe Resultat erzielen ließe. Als dieser Schilddrüsenwirkstoff wird im allgemeinen das Thyroxin betrachtet, obwohl es der im Organismus vorkommenden Wirkform möglicherweise nicht ganz entspricht. Immerhin müßte die Ascorbinsäure in der Lage sein, auch das Thyroxin in seiner Wirkung auf die Gewichtskurve und das Leberglykogen zu beeinflussen, wenn man annehmen will, daß die nach thyreotropem Hormon auftretende Hemmung der Glykogenmobilisation auf dem Weg über eine Hemmung des Schilddrüsenwirkstoffes zustande kommt.

Neuerdings, nachdem unsere Versuche schon abgeschlossen waren, hat *Oehme* gezeigt, daß Ascorbinsäure und Glykokoll, ähnlich wie Nebennierenrindenhormon (Cortydin), den durch thyreotropes Hormon oder Thyroxin erhöhten Gasaustausch senkt und den Glykogenverlust der Leber vermindert. Dabei wurde auch in seinen Versuchen die histologisch nachweisbare Aktivierung der Schilddrüse zunächst nicht gehemmt. Sollte die Hemmung über die Thyroxinwirkung erfolgen, müßte man eine Beeinflussung des Leberglykogens auch bei Meerschweinchen erzielen können, die mit kleinen Dosen Thyroxin behandelt sind. Deswegen haben wir in 9 Versuchsgruppen den Einfluß der Ascorbinsäure auf die Thyroxinwirkung nachzuweisen versucht.

#### Thyroxin und Ascorbinsäure.

In der Beschreibung der reinen Thyroxinwirkung können wir uns kurz fassen. Thyroxin bewirkt bekanntlich einen schnellen Gewichts-

abfall und völligen Glykogenverlust der Leber. An der Schilddrüse zeigt sich eine Erweiterung der Follikel mit flachem Epithel und sehr dichtem Kolloid, die als Folge der Wirkstoff einsparung zu deuten ist. Bei täglicher Injektion von 0,1 mg Thyroxin erfolgt ein schnell und gleichmäßig fortgesetzter Gewichtsverlust; die Tiere sind in dieser Zeit außerordentlich lebhaft.

Bei 2 Tieren wurde zunächst 10 Tage lang Skorbutkost und dann 2mal 0,1 mg Thyroxin verabfolgt; Gewichtsverlust 70 g. Leber glykogenfrei. Bei je 2 weiteren Tieren zunächst 10 Tage Skorbutkost, dann 24 Tage lang je 0,5 mg Ascorbinsäure und in den letzten 4 bzw. 7 Tagen dazu je 0,1 mg Thyroxin. Gewichtsverlust 57,5 g bzw. 75,5 g; Leber glykogenfrei. In einer vierten Versuchsgruppe wurde bei normaler Heu-, Hafer- und Milch-Kost zunächst 4mal je 0,01 mg Thyroxin gegeben; da aber auf diese Dosis kein Gewichtsabfall, sondern ein kleiner Anstieg der Kurve erfolgte, wurde an 3 weiteren Tagen je 0,02 mg injiziert, worauf das Gewicht bei einem Tier um 30 und bei dem zweiten um 20 g absank. Die Schilddrüse zeigt histologisch denselben Befund wie nach 0,1 mg Thyroxin, die Leber ist völlig glykogenfrei. In der fünften Gruppe wurde zunächst 4mal 0,5 mg Thyroxin gespritzt, worauf kaum eine Gewichtsabnahme erfolgte, und dann noch 3mal 0,7 mg. Der Gewichtsverlust beträgt in dieser Gruppe 27,5 g. Die Leber ist glykogenfrei. Schilddrüse kolloidreich, Epithel flach.

An eine glykogeneinsparende Wirkung der Ascorbinsäure durch Entgiftung des Thyroxins läßt sich denken, da *Kreitmair* nachgewiesen hat, daß die mit großen Ascorbinsäuregaben behandelten Tiere trotz lang dauernder Thyroxinbehandlung am Leben bleiben, während die ohne Ascorbinsäure behandelten zugrunde gehen. *Öhme* fand außerdem, daß die Grundumsatzerhöhung von Thyroxintieren nach Ascorbinsäurebehandlung weniger steil verläuft, als bei Kontrollen. Um den Effekt der Ascorbinsäure am Leberglykogen und Schilddrüse von Thyroxintieren nachzuprüfen, haben wir den vorher beschriebenen Versuchsgruppen 4 weitere, gleichzeitig mit hohen Ascorbinsäuregaben behandelte gegenübergestellt.

2 Meerschweinchen vom Anfangsgewicht um 300 g wurden 10 Tage auf die übliche Weise skorbutisch ernährt, erhielten dann 18mal täglich je 0,5 mg Ascorbinsäure und dann 5mal 0,1 mg Thyroxin; neben dem Thyroxin wurde gleichzeitig 3mal 20 mg und 2mal 40 mg Ascorbinsäure subcutan gegeben. Der Gewichtsverlust beträgt trotzdem noch durchschnittlich 32,5 g, ist aber geringer als ohne hohe Ascorbinsäuregaben. Das histologische Schilddrüsenbild ist aber gegenüber den vitaminarm behandelten Meerschweinchen kaum verändert, die Follikel sind zwar etwas kleiner, haben aber auch niedriges Epithel und dichtes Kolloid.

Bei 7maliger ganz entsprechender Behandlung mit Thyroxin und 3maligen Gaben von 30 mg und 4maligen Gaben von 40 mg Ascorbinsäure ist der Gewichtsverlust genau so hoch wie bei den Kontrollen und beträgt durchschnittlich 90 g. Das Schilddrüsengewicht nimmt unter der Kolloidspeicherung gegen die Norm etwas zu und beträgt etwa 190–200‰ des Körpergewichtes; histologisch in der Schilddrüse kein Unterschied gegen die vitaminarmen thyroxinbehandelten Tiere (Abb. 6a und b); die Leber vollkommen glykogenfrei.

Auch bei kleineren Dosen Thyroxin und größeren Dosen Ascorbinsäure läßt sich keine deutliche Beeinflussung der Schilddrüse und des Leberglykogens erzielen. Bei normaler Heu-Haver-Milchnahrung wird am ersten Tag des Versuches 40 mg Ascorbinsäure gespritzt, an den folgenden Tagen zunächst 4mal 0,01 mg Thyroxin

und 40 mg Ascorbinsäure, worauf ein Gewichtsstillstand erfolgt, dann noch 3mal 0,02 mg Thyroxin und je 50 mg Ascorbinsäure, so daß die Tiere im ganzen 350 mg Ascorbinsäure erhalten haben. In den letzten 2 Tagen Gewichtsanstieg um etwa 20 g. Die Schilddrüse bietet aber das übliche Bild der Thyroxin-Schilddrüse, die Leber ist trotz des Anstiegs des Körpergewichtes vollkommen glykogenfrei.

2 weitere Meerschweinchen mit derselben Kost wurden ebenfalls zunächst mit 40 mg Ascorbinsäure behandelt, vom folgenden Tag an 4mal mit 0,05 mg Thyroxin und 40 mg Ascorbinsäure; die Gewichtskurve bleibt konstant auf derselben Höhe. Zum Schluß noch 3mal 0,07 mg Thyroxin und je 40 mg Ascorbinsäure, worauf das

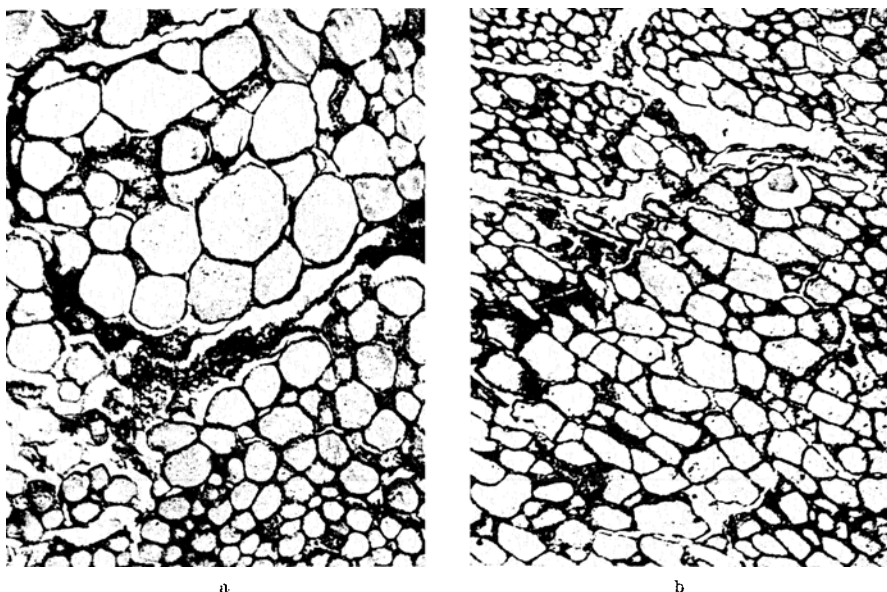


Abb. 6a und b. Vergrößerung etwa 60fach. a links. Nr. 49. 7 Tage lang 0,1 mg Thyroxin und 0,5 mg Ascorbinsäure. Gewichtsverlust 100 g. Leber glykogenfrei. b rechts. Nr. 39. 7 Tage lang 0,1 mg Ascorbinsäure, 3 Tage 20 mg und 4 Tage 10 mg Ascorbinsäure. Trotzdem Gewichtsverlust 110 g. Leber glykogenfrei. In beiden Versuchen deutliche Thyroxinwirkung, Erweiterung der Follikel und dichte Kolloidspeicherung, flaches Epithel.

eine Tier gegen das Anfangsgewicht um 10 g abnimmt, während das andere sein Gewicht hält. Auch in diesem Versuch keine Beeinflussung des Schilddrüsenbildes. Die Leber bei beiden Versuchstieren vollkommen glykogenfrei!

*Zusammenfassend* läßt sich also sagen, daß hohe Dosen Ascorbinsäure kleine Dosen Thyroxin, die über 5—7 Tage verteilt sind, in gewissem Umfang beeinflussen. Statt der üblichen Gewichtsabnahme tritt dabei eine Kontinuität oder gar leichtes Ansteigen der Gewichtskurve ein. Bei Verwendung von 0,1 mg Thyroxin läßt sich dieser Einfluß nicht so deutlich nachweisen. Trotz dieser Gewichtsbeeinflussung läßt sich aber nach Ascorbinsäurebehandlung keine Änderung des Schilddrüsenbildes, vor allem aber auch keine Beeinflussung der durch das Thyroxin bedingten Glykogenmobilisation erkennen. Trotz geringer Dosen Thyroxin und großer Ascorbinsäuremengen ist die Leber immer glykogenfrei.

Damit findet sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Beeinflussung des Leberglykogens durch Ascorbinsäure bei Behandlung der Versuchsmerschweinchen mit thyreotropem Hormon und mit Thyroxin. Demnach ist es unwahrscheinlich, daß die Stabilisierung des Leberglykogens durch Ascorbinsäure bei Behandlung der Versuchstiere mit thyreotropem Hormon nur als Wirkung gegen die durch das Hormon bedingte Ausschüttung von Schilddrüsenwirkstoff zu erklären ist. Wie schon erwähnt, erklärt auch die, die thyreotrope Wirkung des Hormons hemmende Wirkung der Ascorbinsäure nicht allein die Hemmung der Glykogenausschüttung. Vielmehr handelt es sich bei der Ascorbinsäurewirkung auf das Leberglykogen um einen gesonderten Vorgang. Die Ascorbinsäure scheint in der Lage zu sein, eine Stabilisierung des Leberglykogens herbeizuführen, die durch thyreotropes Hormon nur sehr schwer, durch Thyroxin dagegen leicht zu durchbrechen ist. Vielleicht steht diese glykogenanreichernde und stabilisierende Eigenschaft des Vitamin C, die sowohl bei vorher skorbutischen als auch mit thyreotropem Hormon behandelten Meerschweinchen nachweisbar ist, in Zusammenhang mit der von *Stepp*, *Schröder* und *Altenburger* beim normalen Menschen nachgewiesenen blutzuckersenkenden Eigenschaft der Ascorbinsäure. Vor allem aber finden sich Parallelen zu der Beobachtung von *Baena*, der an Ratten, die bis zur Ermüdung im Laufrad liefen, fand, daß die mit Ascorbinsäure behandelten Tiere einen geringeren Glykogenschwund in der Leber aufwiesen als die Kontrollen, so daß auch hier die hemmende Wirkung der Ascorbinsäure auf die Glykogenmobilisierung deutlich zutage tritt. Es ist denkbar, daß diese Hemmung der Glykogenmobilisierung ihre Ursache in einer von *P. Holtz* nachgewiesenen Hemmung der diastatischen Wirkung der „Diastase“ durch Ascorbinsäure hat. Dieser Weg würde jedenfalls erklären, warum trotz der hochgradigen Schilddrüsenaktivierung durch thyreotropes Hormon, die ja auch trotz mittlerer Ascorbinsäuregaben vorhanden ist, eine Glykogenstabilisierung in der Leber nachzuweisen ist.

#### Hemmung der Wirkung des thyreotropen Hormons durch Thyroxin.

Nach *Loeb*, *Basset* und *Friedmann* sowie *Aron*, *van Coulaert* und *Stahl* wird die Wirkung der thyreotropen Substanz auf die Schilddrüse durch gleichzeitige Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten abgeschwächt. Nach *Loeser* beträgt die Menge, die 10 Einheiten thyreotropes Hormon kompensieren kann, 6 mg Thyroxin. Die Aufhebung der Wirkung der thyreotropen Substanz durch Thyroxin ist dabei nicht durch direkte Einwirkung der beiden Stoffe aufeinander bedingt, sondern an die Mitbeteiligung des Organismus gebunden. In zwei Versuchsgruppen haben wir diese Angaben nachgeprüft und bestätigen können.

2 mit normaler Stallkost ernährten männlichen Meerschweinchen von etwa 300 g wurde an 6 Tagen je 0,1 mg Thyroxin mit der üblichen Wirkung verabfolgt

und in den letzten beiden Tagen vor Versuchsschluß je 2 Einheiten thyreotropes Hormon. Der Gewichtsverlust beträgt bei beiden Tieren etwa 50 g. Die Schilddrüse wiegt  $0,199\%$  des Körpergewichtes, ist also der Norm gegenüber deutlich vergrößert, aber nicht stärker als man es auch bei einfacher Thyroxinwirkung findet. Histologisch findet sich im Vergleich mit den Kontrollen (Abb. 7a und b) ein Bild, das an eine normale oder nur unter dem Einfluß des Thyroxins stehende Schilddrüse erinnert. Die Follikel sind ziemlich weit, das Epithel ist ziemlich flach, das Kolloid zwar etwas dünn, aber gleichmäßig in den Follikeln verteilt, während

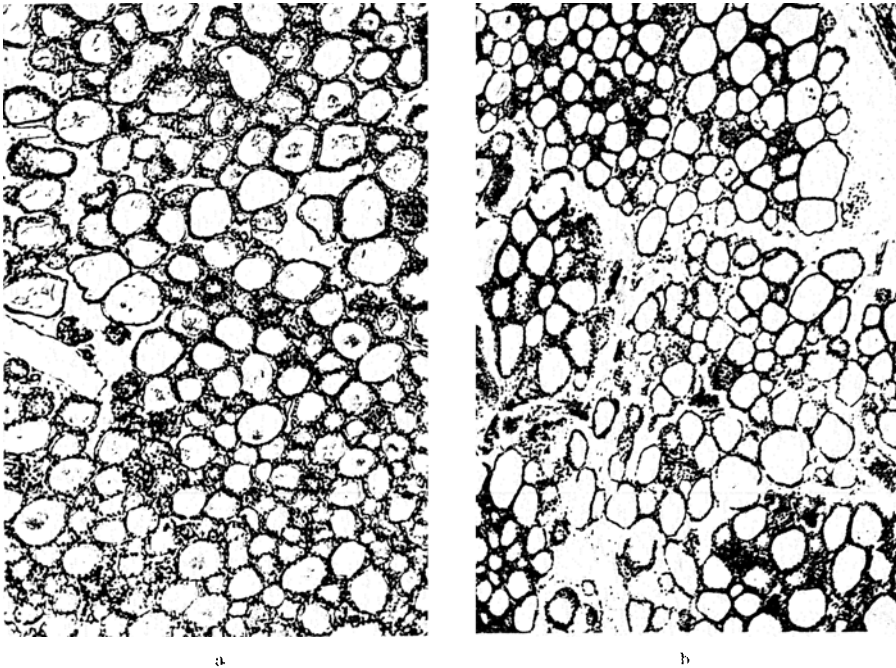


Abb. 7a und b. Vergrößerung etwa 60fach. a links. Nr. 62. 4mal 0,1 mg Thyroxin und daneben in den letzten 3 Tagen je 4 E. thyreotropes Hormon. Diese 4 E. thyreotropes Hormon genügen, um die Thyroxinwirkung zu durchbrechen (vgl. Abb. 5). b rechts. Nr. 72. 6mal 0,1 mg Thyroxin und in den letzten 2 Tagen je 4 E. thyreotropes Hormon. Hier genügt das thyreotrope Hormon nicht, um die verlängerte Thyroxinwirkung zu durchbrechen. Das Schilddrüsenbild erinnert noch sehr an das durch reine Thyroxinbehandlung erzielte, wenn auch das Follikel-epithel etwas höher ist (vgl. mit Abb. 2 und 6).

sich bei den nur mit thyreotropem Hormon gespritzten Kontrolltieren eine deutliche Aktivierung mit Vergrößerung der Epithelien und Verflüssigung des Kolloids zeigt. Aus diesem Versuch ist also in Übereinstimmung mit *Loefer* zu schließen, daß große Dosen Thyroxin in der Lage sind, die Wirkung des thyreotropen Hormons zu hemmen.

In einem zweiten Versuch wurde 4mal 0,1 mg Thyroxin und 3mal 4 Einheiten thyreotropes Hormon injiziert. Der Gewichtsverlust ist trotz der kürzer dauernden Thyroxinbehandlung stärker und beträgt im Durchschnitt 97,5 g, die Schilddrüse ist größer und wiegt  $0,250\%$  des Körpergewichtes. Histologisch zeigt sich, daß beide Schilddrüsen genau dasselbe Bild zeigen wie die ohne Thyroxin, nur mit thyreotropem Hormon erzielten. Die Follikel haben hohes Epithel, unregelmäßige Grenzen der Follikel, Leistenbildungen im Inneren usw., sowie völlig verflüssigtes



Kolloid. 4 mg Thyroxin sind also nicht imstande, 3mal 4 Einheiten thyreotropen Hormons in der Wirkung auf die Schilddrüse zu hemmen.

Das Leberglykogen ist sowohl bei den mit, als auch ohne Thyroxin behandelten Meerschweinchen völlig geschwunden. Für die Frage nach dem im Blut vorhandenen Schutzstoff gegen die Wirkung des thyreotropen Hormons läßt sich aus den vorhergehenden Versuchen schließen, daß das aus der Schilddrüse unter der Wirkung des Hormons freiwerdende Thyroxin für die Gegenregulation kaum in Frage kommt, zumal ihm jede, die Glykogenmobilisierung hemmende Eigenschaft fehlt. Vielmehr liegt es näher, diese Gegenregulation vom Vorhandensein des Vitamin C bzw. von der mit diesem eng zusammenhängenden Nebennierenrindenhormon oder aber gar von regulierenden Wirkungen der Leber selbst in Abhängigkeit zu bringen. *Collip* und *Anderson* wiesen nach, daß der Hemmungsstoff des Blutes auch in der Milz und Leber von Ratten zu finden ist, die längere Zeit mit thyreotropem Hormon behandelt wurden.

### Zusammenfassung.

In früheren Untersuchungen hat *Terbrüggen* nachgewiesen, daß sich bei C-Avitaminosen im Meerschweinchenversuch eine Aktivierung der Schilddrüse findet, die sich durch gleichzeitige Ultraviolettbestrahlung noch steigern läßt. Diese Aktivierung findet sich schon im Beginn der Avitaminose, und die Glykogenverarmung der Leber tritt auf, bevor ein Gewichtsabfall eintritt. Durch Behandlung der skorbutischen Meerschweinchen mit Ascorbinsäure läßt sich eine kräftige Glykogenanreicherung in der Leber erzielen.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch gemacht, die glykogenstabilisierende Wirkung der Ascorbinsäure, die sich vielfach unabhängig vom Verlauf der Körpergewichtskurve zeigt, zu erklären.

Neben Hunger und Skorbuttieren werden 11 Gruppen Meerschweinchen, teils mit thyreotropem Hormon allein, teils in Kombination mit Ascorbinsäure untersucht. Die Aktivierung der Schilddrüse durch 2mal 2 Einheiten thyreotropes Hormon läßt sich durch hohe Ascorbinsäuregaben verhindern. Bei größeren Dosen thyreotropen Hormons hat die Ascorbinsäure keinen Einfluß auf das Schilddrüsenbild, wohl aber auf das Verhalten des Leberglykogens. Trotz Körpergewichtsabnahme und stärkster Aktivierung der Schilddrüse sind wenige Injektionen von 20 mg Ascorbinsäure in der Lage, die sonst durch die Wirkung des thyreotropen Hormons herbeigeführte Glykogenmobilisation zu hemmen. Die Leber der mit Ascorbinsäure behandelten, unter der Wirkung des thyreotropen Hormons stehenden Tiere, ist fast ebenso glykogenreich wie die von Meerschweinchen, die auf einer vitaminreichen Mastkost (Heu, Hafer, Milch) gehalten sind.

Die Frage, wieweit es sich bei dieser glykogenstabilisierenden Wirkung der Ascorbinsäure um eine schilddrüsenbedingte handelt, läßt sich in

9 Versuchsgruppen durch gleichzeitige Behandlung mit kleinsten Thyroxin- und großen Ascorbinsäuredosen dahin entscheiden, daß es sich um einen anderen Mechanismus handeln muß. Es wird dabei auf die, die diastatische Wirkung der „Diastase“ hemmende Eigenschaft der Ascorbinsäure (*P. Holtz*) hingewiesen. Auch wird in zwei Doppelversuchen die Frage der Gegenregulation des Blutes und des Thyroxins erörtert. Thyroxin verhindert bis zu einem gewissen Grade die sonst durch kleine Dosen thyreotropes Hormon zu erzielende Aktivierung der Schilddrüse, wobei natürlich das Leberglykogen vollständig verschwindet. Es liegt nahe, die Gegenregulation, soweit sie die Glykogenmobilisierung in der Leber betrifft, vom Vorhandensein oder der Bildung des Vitamin C in Abhängigkeit zu bringen. Es wird angenommen, daß es sich bei der glykogenstabilisierenden Wirkung des Vitamin C um einen selbständigen, nicht über die Beeinflussung des Schilddrüsenhormons laufenden Vorgang handelt. Auf die Beziehungen zur Nebennierenrinde und dem Nachweis des Hemmungsstoffes in Leber und Milz durch *Collip* wird hingewiesen.

#### Schriftennachweis.

- Abercrombie, W. Fulton*: Amer. J. Path. 1935, 469. — *Anderson and Collip*: Ref. *Jores*: Zbl. inn. Med. 78, 99 (1934); 82, 247 (1935). — Verh. 2. internat. Kropfkonf. 1935, 250. — *Aron, M.*: Ref. *Günther*: Endokrinol. 1931, 60. — *Baena*: Biochem. Z. 274, 362 (1934). — *Demole u. Ippen*: Hoppe-Seylers Z. 235, 226 (1935). — *Eitel u. Loeser*: Klin. Wschr. 1934 II, 1677. — *Elmer, Giedocz et Scheps*: C. r. Soc. Biol. Paris 120, 557 (1935). — *Halpern, Anne Couck*: Ref. *Hartmann*: Zbl. inn. Med. 82, 113 (1935). — *Herte u. Krnes*: Ref. *Winter*: Endokrinol. 17, 203 (1936). — *Heyl et Laqueur*: Arch. internat. Pharmacodynamic 48, 318 (1935). — *Holtz, P.*: Arch. f. exper. Path. 181, 514 (1936). — *Jansen u. Loeser*: Arch. f. exper. Path. 163, 516 (1931). — Klin. Wschr. 1931 II, 2046. — *Kippen u. Loeb*: Ref. *Jores*: Zbl. inn. Med. 83, 373 (1936). — *Kreitmair*: Arch. f. exper. Path. 176, 326 (1934). — *Kühnau, Schröder, Stepp u. Wendt*: Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. G. 1936. — *Kuschinsky*: Arch. f. exper. Path. 170, 510 (1933). — *Loeb*: Ann. int. Med. 9, 13 (1935). — *Loeb and Basset*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 27, 490 (1930). — *Loeser*: Klin. Wschr. 1931 II, 2047. — Arch. f. exper. Path. 163, 529 (1931); 166, 696 (1932); 173, 62 (1933); 176, 697 (1934); 184, 23 (1936). — Zbl. inn. Med. 1936, 569. — *Marine, Baumann and Samuel H. Rosen*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 31, 870 (1931). — *Max, Schmeckebier u. Loeb*: Ref. *Winter*: Endokrinol. 17, 204 (1936). — *Mosonyi u. Rigo*: Hoppe-Seylers Z. 222, 100 (1935); 237, 173 (1935). — Klin. Wschr. 1936 I, 24. — *Munlyong Koh*: Ref. *Keilhack*: Endokrinol. 1935, 191. — *Oehme*: Arch. f. exper. Path. 184, 558 (1936). — Klin. Wschr. 1936 I, 512. — Arch. f. exper. Path. 184, 558 (1937). — *Rabinowitsch*: Amer. J. Path. 5, 1 (1929). — *Schittenhelm u. Eisler*: Klin. Wschr. 1932 II, 1092. — *Schneider u. Widmann*: Klin. Wschr. 1935 II, 1455. — *Schockaert*: Ref. Endokrinol. 1932, 290. — *Schwartzbach u. Uhlenhut*: Endokrinol. 16, 412 (1936). — *Scowen u. Spence*: Ref. Endokrinol. 17, 203 (1936). — *Stepp u. Schröder*: Klin. Wschr. 1936 I, 848. — *Svirbely*: Ref. Zbl. inn. Med. 84, 28 (1936). — *Terbrüggen*: Virchows Arch. 298, 346 (1937). — *Uhlenhut, Schwartzbach u. Thompson*: Endokrinol. 16, 9 (1935). — *Wendt u. Schröder*: Z. Vitaminforsch. 4, 206 (1935). — *Zajik*: Pflügers Arch. 235, 575 (1935).