

(Aus dem Pathologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität
in Münster/Westf. [Direktor: Prof. Dr. F. Klinge].)

Experimentelle Untersuchungen über die Wechselbeziehungen zwischen Stoffwechsel, allergischer Reaktion und histomorphologischem Schilddrüsenbefund.

Von

Dr. med. H. Eickhoff.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 4. Dezember 1939.)

Im Schrifttum findet man heute zahlreiche Hinweise auf die Bedeutung, welche das zentrale und vegetative Nervensystem für das Zustandekommen allergisch-hyperergischer Veränderungen hat. *Lasowsky*, *Wyropajew* und *Jurmann* zeigten im Tierexperiment den Einfluß des Nervensystems auf den Ablauf allergisch-hyperergischer Entzündung beim mit artfremdem Serum vorbehandelten, sensibilisierten Kaninchen. *Klinge* wies durch Entnervung des Kaninchenohres und der dadurch bedingten Störung der Blutzirkulation eine Verstärkung, *W. Eickhoff* durch eine Reihe verschiedener Narkotica eine deutliche Hemmung der hyperergischen Entzündung nach. *Knepper* vermochte durch Anwendung verschiedenartiger pharmakologischer Mittel an sensibilisierten Tieren die gleichen Veränderungen in den verschiedensten Organen zu lokalisieren. Offensichtlich ist hier der Einfluß des autonomen Nervensystems als dem Regulator der Blutzirkulation zu erkennen. Da jedoch das autonome Nervensystem in Abhängigkeit von innersekretorischen Drüsen seine Funktion ausübt, muß auch an die Regulierungsmöglichkeit durch letztere gedacht werden. Tatsächlich wurde mehrfach der Nachweis erbracht, daß das Inkret verschiedener zum endokrinen System gehörender Drüsen das allergische Geschehen beeinflußt (*Kämmerer*, *Kaiserling*, *Hajos*). In erster Linie ist hier die Schilddrüse zu nennen, deren Hormon in Abhängigkeit bzw. Wechselbeziehung zum zentralen Organ, der Hypophyse stehend, das vegetative Nervensystem und damit das allergische Geschehen zu beeinflussen vermag. Die zahlreichen Untersuchungen über die Rolle der Schilddrüse bei Zustandekommen und Ablauf allergischer Reaktionen verliefen aber durchaus nicht einheitlich, die Ergebnisse waren oft sogar widersprechend. Zwecks Vermeidung unnützer Wiederholungen möchte ich auf die zusammenfassenden Arbeiten von *Abelin*, *Doerr*, *Kämmerer*, *Urbach*, *Kurrenberg* und *Klinge* verweisen. Umgekehrt wurde über die Wirkungen artfremden Eiweißes auf die Schilddrüse, soweit aus der mir vorgelegenen Literatur ersichtlich ist, bisher nur

von *W. Eickhoff* berichtet. Letzterer fand bei allen Serum-vorbehandelten Tieren die mehr oder minder starken morphologischen Zeichen einer Aktivierung der Schilddrüse, wie sie *Okkels*, *Loeser* u. a. bei mit thyreotropem Hormon vorbehandelten Tieren beobachteten. Besitzt die Ruhe-schilddrüse im mikroskopischen Bild ungleich große, mit gut färbbarem Kolloid gefüllte Follikel, die mit sehr niedrigem, einschichtigem Epithel ausgekleidet sind, das langgestreckte, schmale Kerne aufweist, so kennzeichnet sich eine Aktivierung folgendermaßen: Die Follikel werden kleiner bei zunehmendem Schwund des schlecht färbbaren Kolloids, stellenweise vermehren sie sich und sind solide. Dabei wird das Epithel hoch, der Zellkern rund und bläschenförmig bei krümelig-schaumigem Zellplasma (*W. Eickhoff*).

Diese Ergebnisse führten nun zu einer Reihe von theoretischen Überlegungen und Folgerungen, die in der vorliegenden Arbeit experimentell geprüft werden sollten. Es ist ja bekannt, daß ein Morbus Basedowii, der mit einer hochgradigen Aktivierung einer Schilddrüse einhergeht, von einer Steigerung des Stoffwechsels begleitet ist; die Grundumsatzsteigerung bedeutet geradezu ein wesentliches, objektives Diagnostikum des Basedows und liefert den Maßstab für den jeweiligen Funktionszustand der Schilddrüse.

Es ergibt sich aus diesem Vergleich die *Fragestellung*, ob etwa entsprechend der Schilddrüsenaktivierung bei Basedowscher Krankheit auch die (von *W. Eickhoff*) nachgewiesene morphologisch faßbare Aktivierung der Schilddrüse im Serum-Allergieversuch tatsächlich mit einer Funktionssteigerung, d. h. mit einer entsprechenden Steigerung des Grundumsatzes einhergeht. Es mußte also geprüft werden, ob im Stoffwechselversuch im Anschluß an die vorgenommene Sensibilisierung mit artfremden Serum eine Grundumsatzsteigerung auftritt; zugleich mußte in Verbindung damit regelmäßig das histologische Bild der Schilddrüse kontrolliert werden.

Im Nachfolgenden soll nun vorwiegend über Versuche an Kaninchen berichtet werden, deren Stoffwechsel im Ruhezustand und nach voraufgegangener Sensibilisierung mit artfremdem Eiweiß bestimmt und deren Sensibilisierungszustand außerdem geprüft wurde. Das letztere erfolgte in üblicher Weise durch Untersuchung des histomorphologischen Schilddrüsenbildes, durch Feststellung des subcutanen *Arthusschen* Phänomens und durch die Bestimmung des Komplement- und Präcipitingehaltes des Blutes dieser Tiere. Der Gasstoffwechsel wurde mit dem *Knipping*-schen Einschlußapparat der Firma Dargatz bestimmt. Die angewandte Methode ist eingehend dargestellt bei *Knipping* und *Steiger* und *A. Dargatz*, so daß ich mich auf eine kurze Schilderung des Arbeitsganges mit dieser Apparatur beschränken kann.

Methodik. Der Apparat setzt sich im wesentlichen aus einer Rotationspumpe, zwei Waschflaschen und dem Tierkasten, den ein Wasserbad zur Konstanterhaltung

der optimalen Temperatur von etwa 19° umgibt, zusammen. Die genannten Teile sind in der gleichen Reihenfolge durch Gummischläuche zu einem kreisförmigen System verbunden. Vor Inbetriebnahme des Apparates erfolgte die Dichtigkeitsprobe des Systems durch Vergleich der Noniuswerte vor und nach aufgehobener Beschwerung des Tierkastendeckels mit Gewichten. Der Sauerstoffverbrauch des im Tierkasten befindlichen Tieres wird bei dem von mir benutzten älteren Apparat nicht unmittelbar am Spirometer abgelesen, sondern mit Hilfe einer ablesbaren Noniuszahl und einer zugehörigen Tabelle errechnet. Die vom Tiere ausgeschiedene Kohlensäure wird durch die in einer Waschflasche befindliche Kalilauge gebunden und titrimetrisch bestimmt. Durch mehrere Thermometer wird die Temperatur im Tierkasten kontrolliert und jede Tierbewegung durch ein Kymographion mit laufendem Band registriert. Solange die vom Kymographion gezeichnete Linie gekrümmt verläuft als Ausdruck für die Unruhe des Tieres bzw. eines sich noch vollziehenden Temperaturausgleichs, muß mit dem Hauptversuch noch gewartet werden. Erst mit eingetretener Geradlinigkeit darf der Vorversuch enden und mittels eines Sechsweghahns auf die für den Hauptversuch bestimmte zweite Waschflasche umgeschaltet werden.

Zur Erfassung des Komplementgehaltes des Blutes wurde nach mündlichen Angaben von *vor dem Esche* eine laufende Serumverdünnungsreihe mit je 0,3 ccm Röhrcheninhalt von 40% Serumkonzentration über 28%, 19,6% 13,7%, 9,6% bis zu 6,7% hergestellt. Jedem dieser Serumröhrchen wurde dann je 0,3 ccm einer 1%igen Lösung gewaschener Hammelblutkörperchen und einer 1:1000 Lösung hämolytischen Amboceptors hinzugefügt. Dieses Gemisch kam daraufhin für 30 Min. in ein Wasserbad von 37°. Anschließend wurde geprüft, bis zu welcher Verdünnung deutliche Hämolyse aufgetreten war. In zweifelhaften Fällen wurde die Reaktion mit gleichem Blut wiederholt, in einigen unklaren Fällen noch einmal Blut zwecks erneuter Vornahme der Reaktion entnommen. Die Mittelwerte wurden dann in die eingefügte Tabelle aufgenommen.

Zur Feststellung des Präcipitingehaltes wurden klare Verdünnungen des zur Sensibilisierung benutzten Schweineserums von 1:200 über 400, 800, 1600, 3200, 6400, 12800--25600 angelegt. Von diesen Verdünnungen wurden je 1 ccm in ein Versuchsröhrchen eingefüllt und darauf die Flüssigkeiten vorsichtig mit je 0,1 ccm des zu prüfenden, präcipitierenden Serums unterschichtet. Dann wurde nach etwa 3 Min. festgestellt, ob und bis zu welcher Verdünnung sich an der Berührungsfläche beider Flüssigkeiten ein deutlicher Fällungsring gebildet hatte. Die Ablesung erfolgte mit unbewaffnetem Auge bei zwischen Lichtquelle und Reagenzröhren schräg aufgestellten, geschwärzten Papier.

Zur Ausschaltung etwaiger Fehlerquellen und aus Gründen besserer Vergleichsmöglichkeit wurden bei den nachfolgenden Versuchen nur Tiere gleichen Alters ($2\frac{1}{2}$ und $3\frac{1}{2}$ Monate), gleicher Farbe und annähernd gleicher Größe und gleichen Gewichtes verwandt, die alle von demselben Züchter erworben worden waren. Es war mir leider nicht möglich, Tiere beider Geschlechter mit den gleichen Voraussetzungen zu erhalten, um den eventuellen Einfluß des Geschlechtes im nachfolgenden Versuch zu prüfen. Die Rammel waren einheitlich dunkelgrau gefärbt, 4 Wochen jünger und entsprechend auch etwas leichter als die einheitlich weißgrau gefleckten Häsinnen; diejenigen mit den Nummern 78, 79, 92 bzw. 87, 86, 77 gehörten jeweils demselben Satz an. Von den Häsinnen entstammten die mit den Nummern 81--83 bzw. 90 und 76 gekennzeichneten dem gleichen Satz. Sämtliche Versuchstiere wurden im gleichen Stall unter denselben Licht-, Temperatur- und Futterverhältnissen gehalten. Die Stalltemperatur bewegte sich um etwa 18°. Die Tierkost wurde einen um den anderen Tag gewechselt, um eine Aktivierung der Schilddrüse zu vermeiden, die durch eine einseitige Ernährungsweise hervorgerufen wird (*Paul und Kleine*). Zwecks Eingewöhnung in die neuen

Verhältnisse wurde nach dem Erwerb der Tiere etwa 2 Wochen lang gewartet, bevor mit den Versuchen begonnen wurde.

Dann wurde der Kontrolle wegen durch einseitige Thyrektomie an den Tieren 86, 90, 89 und 77 und noch einem anderen Tier, welches den Eingriff nicht überstand, der Zustand der Schilddrüse wie er im histologischen Bild zum Ausdruck kommt, bei Versuchsbeginn ermittelt. Diese Tiere wurden erst nach mehrtagiger Erholungszeit mit in den Versuch eingesetzt. In allen Fällen fand sich das Bild einer kolloidreichen Ruheschilddrüse. Zeichen einer Aktivierung waren in keinem Fall nachweisbar. Die von *Abelin* und *Eggert* beschriebene Aktivierung der Schilddrüse in den kalten Monaten -- der Zeit unserer Versuche -- findet sich nur bei freilebenden Tieren in ausgesprochenem Maße. Bei den domestizierten Tieren, wie unseren Kaninchen, sind die physiologischen Schwankungen der Schilddrüse, wie sie beispielsweise durch den Jahreszyklus bedingt werden, nur sehr gering, der Zustand der Schilddrüse ist hier meistens gleichbleibend (W. Eickhoff).

Es wurden ferner nach einer durchschnittlichen Hungerzeit von 24 Stunden besonders bei den unruhigen Tieren wiederholt Stoffwechselversuche angestellt zwecks Gewöhnung an die Apparatur und Ermittlung von Durchschnittswerten. Bei all diesen und den später folgenden Versuchen wurde immer ein Vorversuch von 10—15 Min. Dauer vorausgeschickt, um konstante Temperaturverhältnisse, gleiche CO_2 -, O_2 - und Wasserdampfspannung zu erzielen und um die anfängliche Unruhe der Tiere auszuschalten (vgl. *Rephol*). Es muß aber daran erinnert werden, daß die Kaninchen sehr unruhige Tiere sind und infolgedessen allgemein als zu Stoffwechseluntersuchungen nur schwierig geeignet betrachtet werden. Die Untersuchungsergebnisse waren an den einzelnen Tagen recht verschieden. Es konnte festgestellt werden, daß der O_2 -Verbrauch des ruhenden Tieres pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden nie weniger als 10 Liter betrug. Die CO_2 -Werte unterschritten nicht die 7 Liter-Grenze. Die verschiedenen Versuchsergebnisse bei sonst gleichen Versuchsbedingungen lassen sich nur teilweise durch das ungleiche Verhalten der Versuchstiere an den einzelnen Versuchstagen erklären. Die häufig während des Versuches einsetzende motorische Unruhe ließ sich sowohl durch die kymographische Kurve wie auch das am Einschlußkasten angebrachte Fenster feststellen und wurde im folgenden mitberücksichtigt. Die großen Schwankungen auf der Kohlensäureseite insbesondere lassen sich nicht durch Versuchsfehler erklären, sie müssen wohl auf eine Eigenart des Tieres bezogen werden. Jede Waschfläche wurde nämlich sofort und zwar unter den erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen titriert. In Zweifelsfällen wurde die Titration wiederholt und dabei ergaben sich immer die gleichen Resultate. Entsprechend dem unterschiedlichen Verhalten der O_2 - und CO_2 -Werte ist die Schwankung für den respiratorischen Quotienten ziemlich groß.

Der sich an obige Vorbereitung anschließende Hauptversuch gliedert sich in mehrere Versuchsguppen. Allen Tieren, mit Ausnahme des Hormontieres und der Kontrollen, wurde in Abständen von 5 Tagen 5mal je 2 cem Schweineserum subcutan am rechten Hinterschenkel injiziert. Zu Versuchsbeginn und im Anschluß an jede Sensibilisierung wurde nach 24stündiger Hungerzeit der Stoffwechsel bestimmt. Bei den nicht sensibilisierten Tieren erfolgte die Stoffwechseluntersuchung zu entsprechenden Zeiten. Zur 1. Versuchsguppe zählen die Tiere 78, 79, 80, 87, 88 und 81—85, die lediglich, wie geschildert, sensibilisiert wurden. Zur 2. Versuchsguppe gehören die Tiere 86, 90 und 89, die vor Beginn der Sensibilisierung halbseitig thyrektomiert wurden, um den histomorpholo-

gischen Zustand der Schilddrüse zu Versuchsbeginn sicherzustellen. Die 3. Gruppe bestand ursprünglich aus drei vor der Sensibilisierung doppelseitig thyrektomierten Tieren, von denen nur ein Tier den Eingriff überstand. Von den vier Kontrollen zur Gruppe 1 verendete ein weibliches Tier. Die ursprünglich als zweites Kontrolltier zur Gruppe 2 vorgesehene Häsin 89 wurde versehentlich sensibilisiert. Das Kontrolltier 93a wurde nach Beendigung des Kontrollversuches als Tier 93 b an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit thyreotropem Hormon intraperitoneal gespritzt und anschließend nach 24 bzw. 72 Stunden bei jeweils voraufgegangener 24stündiger Hungerzeit untersucht.

Die einzelnen Untersuchungen haben folgendes Ergebnis (vgl. Tabelle 1 u. 2). Die lediglich mit Schweineserum vorbehandelten Tiere der Versuchsgruppe 1 weisen nach der 5. Sensibilisierung einen erhöhten Sauerstoffverbrauch und eine vermehrte Kohlensäureausscheidung auf, wenn man von der absteigenden Tendenz der Kohlensäurewerte bei dem Tier 80 absieht; in letzterem Fall läßt sich jedoch infolge vorzeitigen Verendens des Tieres der Kohlensäurestoffwechsel nur bis zur 3. Sensibilisierung verfolgen. Die gefundenen Ausgangs- und Endwerte differieren bei den verschiedenen Tieren minimal mit $\pm 1,71$ Litern O_2 und $\pm 1,04$ Litern CO_2 , maximal mit $\pm 6,14$ Litern O_2 und $\pm 6,11$ Litern CO_2 pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden. Diese Werte entsprechen einem prozentualen Anstieg von 17,01% bzw. 58,47% für O_2 und 13,14% bzw. 73,34% für CO_2 . Die hieraus errechneten Durchschnittswerte betragen für Sauerstoff $\pm 4,21$ Liter bzw. 39,21%, für Kohlensäure 2,95 Liter bzw. 34,72%. (Vgl. hierzu die Kurven der Mittelwerte auf S. 34.)

Im Einzelnen betrachtet zeigen die Versuchsergebnisse nur bei den Tieren 88 und 81 einen kontinuierlichen Anstieg der Sauerstoffverbrauchswerte. In allen übrigen Fällen wird die Aufwärtsentwicklung durch ver einzelte, mehr oder minder deutliche Abwärtsbewegungen des Sauerstoffverbrauches gestört. Eine einmalige rückläufige Entwicklung desselben findet sich bei den Tieren 78, 79, 80, 82, 84 und 85, eine wiederholte bei den Tieren 87 und 83. In den erstgenannten Fällen beträgt der Sauerstoffabfall jedoch nicht einmal 0,85 Liter, in den beiden letzten Fällen nicht mehr als 0,80 Liter pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden. Abgesehen von dieser relativ geringen Volumenverminderung verläuft die Entwicklung im Sinne eines Mehrverbrauchs teils allmählich, teils sprunghaft. Eine allmähliche Aufwärtsentwicklung findet sich bei den Tieren 78 und 80. Bei dem Tier 80 ist jedoch zu berücksichtigen, daß der Stoffwechsel infolge vorzeitigen Verendens nur bis nach der 3. Sensibilisierung geprüft werden konnte. Eine mehr sprunghafte Steigerung läßt sich bei dem Tier 87 nach der 1., 4. und 5. Sensibilisierung, bei den Tieren 81 und 82 nach der 3. und 5., bei den Tieren 88 und 85 lediglich nach der 3., den Tieren 79, 83 und 84 lediglich nach der 5. Sensibilisierung feststellen. Bei dem Tier 84 erhält man infolge

30 H. Eickhoff: Wechselbeziehungen zwischen Stoffwechsel, allergischer Reaktion

Ta-

Zeitpunkt	78 ♂			79 ♂			80 ♂			87 ♂		
	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ
Vor der Behandlung	7,91	10,05	0,78	8,97	11,73	0,76	9,45	10,45	0,90	8,33	10,66	0,78
Nach der 1. Behandlung	—	—	—	10,19	11,38	0,89	9,27	10,16	0,91	8,63	12,17	0,70
“ “ 2. “	8,88	11,08	0,80	9,01	11,88	0,75	8,21	11,32	0,72	9,50	11,92	0,79
“ “ 3. “	10,16	11,60	0,87	9,15	12,37	0,73	8,95	12,74	0,70	8,37	11,49	0,72
“ “ 4. “	7,88	11,22	0,70	10,01	12,55	0,79	—	—	—	10,22	13,11	0,78
“ “ 5. “	8,95	11,76	0,76	11,45	15,03	0,76	—	—	—	14,44	15,93	0,90
Diff. in Litern	1,04	1,71	—	2,48	3,30	—	0,50	2,29	—	6,11	5,27	—
Prozent	13,14	17,01	—	27,64	28,13	—	5,58	21,91	—	73,34	49,43	—
Histol. Schilddrüsenbefund . .	deutliche Aktivierung		deutliche Aktivierung		deutliche Aktivierung		sehr starke Aktivierung		—		—	
Arthus-Phänomen	mäßig		stark		mäßig		mäßig		—		—	
Komplement- Beginn	9,6 %		6,7 %		9,6 %		9,6 %		—		—	
gehalt zu Ende	13,7 %		9,6 %		13,7 %		28 %		—		—	
Präcipitation	1 : 3200		1 : 25600		1 : 3200		1 : 25600		—		—	

Mit Schweineserum subcutan

Ta-

Zeitpunkt	86 ♂			90 ♀			89 ♀			91 ♀		
	Halbs. thyro. + sens.			Halbs. thyro. + sens.			Halbs. thyro. + sens.			Beids. thyro. + sens.		
	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ
Vor der Behandlung	8,37	11,21	0,74	7,50	10,11	0,74	8,70	10,02	0,86	9,31	11,22	0,82
Nach der 1. Behandlung	9,50	12,83	0,74	—	—	—	9,12	11,35	0,80	7,07	10,02	0,70
“ “ 2. “	—	—	—	8,77	10,51	0,80	10,63	11,76	0,90	7,65	10,02	0,76
“ “ 3. “	9,10	12,99	0,76	9,61	12,10	0,79	8,74	11,26	0,77	—	—	—
“ “ 4. “	—	—	—	10,05	13,63	0,72	—	—	—	8,16	10,58	0,77
“ “ 5. “	14,07	18,02	0,78	14,68	18,25	0,80	12,57	16,17	0,77	9,09	10,17	0,89
Diff. in Litern	5,70	6,82	—	7,18	8,14	—	3,87	6,15	—	0,22	—1,05	—
Prozent	68,10	60,89	—	95,33	80,51	—	44,48	61,37	—	2,42	—9,35	—
Histol. Schilddrüsenbefund .	Ruheschilddr.		Ruheschilddr.		Ruheschilddr.		Ruheschilddr.		Ruheschilddr.		Ruheschilddr.	
	sehr starke Aktivierung		sehr starke Aktivierung		—		—		—		—	
Arthus-Phänomen	sehr stark		stark		mäßig		angedeutet		—		—	
Komplement- Beginn	13,7 %		9,6 %		9,6 %		19,6 %		19,6 %		13,7 %	
gehalt zu Ende	28,0 %		19,6 %		—		—		—		—	
Präcipitation	1 : 12800		1 : 25600		1 : 12800		1 : 200		—		—	

Halbseitig thyrektomierte und sensibilisierte Tiere 86, 90, 89
Beidseitig thyrektomiertes und sensibilisiertes Tier 91

Ausfallens eines Stoffwechselversuchs kein einwandfreies Bild von der wirklichen Größe der Oxydationssteigerung; es hatte an der Injektionsstelle nach der 3. Sensibilisierung einen breiten, eiternden Entzündungs-

Tabelle 1.

88 ♂			81 ♀			82 ♂			83 ♀			84 ♀			85 ♀		
CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ
8,42	10,32	0,81	9,21	11,70	0,78	8,91	10,52	0,84	10,05	11,60	0,87	9,24	10,50	0,89	8,37	10,11	0,82
9,67	11,60	0,83	10,91	12,30	0,88	9,67	11,38	0,84	9,63	11,00	0,87	9,75	11,09	0,87	7,80	10,04	0,82
10,05	11,78	0,85	11,27	12,41	0,90	7,88	11,18	0,70	9,34	11,85	0,78	8,96	11,74	0,76	8,94	10,85	0,83
9,80	13,86	0,70	10,74	14,37	0,74	11,52	13,37	0,86	10,52	12,51	0,84	9,15	11,50	0,79	11,41	13,22	0,86
—	—	—	—	—	—	11,07	13,63	0,81	8,97	12,41	0,72	—	—	—	10,54	13,36	0,78
11,18	14,18	0,78	13,36	17,80	0,75	12,56	16,57	0,75	11,79	14,29	0,84	11,92	16,64	0,71	10,74	14,87	0,72
2,76	3,86		4,15	6,10		3,65	6,05		1,74	2,69		2,68	6,14		2,37	4,76	
32,77	37,40		45,00	52,13		45,96	57,50		17,31	23,13		29,00	58,47		28,30	47,08	
sehr starke Aktivierung	sehr starke Aktivierung		sehr starke Aktivierung	sehr starke Aktivierung		deutliche Aktivierung	deutliche Aktivierung		sehr starke Aktivierung	sehr starke Aktivierung		sehr starke Aktivierung	sehr starke Aktivierung		sehr starke Aktivierung	sehr starke Aktivierung	
stark	stark		stark	stark		stark	stark		sehr stark	sehr stark		sehr stark	sehr stark		sehr stark	sehr stark	
13,7%	13,7%		9,6%	9,6%		13,7%	13,7%		13,7%	13,7%		6,7%	6,7%		13,7%	13,7%	
—	—		28%	19,6%		—	—		28,0%	28,0%		—	—		—	—	
—	—		1 : 25600	1 : 12800		—	—		1 : 12800	1 : 12800		1 : 6400	1 : 6400		—	—	

vorbehandelte Kaninchen.

Tabelle 2.

Zeitpunkt	93b ♂			92 ♂			93a ♂			76 ♀			77 ♂		
	Thyreotrop. Hormon			Kontrolle			Kontrolle			Kontrolle			Halbs. thyro. Kontrolle		
	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ	CO ₂	O ₂	RQ
1a Stoffwechsel	9,97	11,75	0,87	9,52	11,08	0,85	8,92	11,58	0,77	8,93	10,91	0,81	7,79	10,66	0,73
1. ..	13,67	17,44	0,78	8,36	11,13	0,75	10,24	12,55	0,81	8,54	10,12	0,84	8,88	10,24	0,86
2. ..	13,92	19,18	0,72	7,94	11,31	0,70	9,17	11,41	0,80	7,62	10,31	0,73	9,17	11,40	0,80
3. ..	—	—	—	9,16	11,03	0,82	10,74	11,16	0,96	7,27	10,07	0,72	8,86	11,40	0,77
4. ..	—	—	—	10,01	11,21	0,89	10,06	11,38	0,88	9,50	11,84	0,80	—	—	—
5. ..	—	—	—	9,59	10,78	0,88	9,97	11,75	0,87	9,74	11,40	0,85	—	—	—
Diff. in Litern	3,95	7,43		0,07	—0,30		1,05	0,17		0,82	0,49		1,07	0,74	
Prozent	39,61	63,23		0,73	—2,77		11,76	1,46		9,91	4,41		15,02	6,94	
Histol. Schilddrüsenbefund	sehr starke Aktivierung			Ruheschilddr.	Ruheschilddr.		Ruheschilddr.	Ruheschilddr.		Ruheschilddr.	Ruheschilddr.		Ruheschilddr.	geringe Aktivierung	
Komple- ment- gehalt zu	Beginn	9,6%		13,7%	13,7%		9,6%	9,6%		9,6%	13,7%		9,6%	—	
Ende	—	—		—	—		—	—		—	—		—	—	

Mit thyreotropem Hormon gespritztes Tier 93b
 Unvorbehandelte Kontrolltiere 92, 93a, 76
 Unvorbehandeltes und halbseitig thyrektomiertes Tier 77

herd, der gegen Versuchsende an Größe zunahm. Das gleiche gilt für Tier 81 bezüglich der zweiten sprunghaften Sauerstofferhöhung nach der 5. Sensibilisierung.

Der Kohlensäurestoffwechsel nimmt bei steigender Gesamttdenz — eine Ausnahme bildet nur der CO_2 -Stoffwechsel des Tieres 80 — im einzelnen einen andersartigen Verlauf als der Sauerstoffwechsel. So findet sich bei den durch einen kontinuierlichen Sauerstoffanstieg gekennzeichneten Tieren 88 und 81 eine einmalige, wenn auch geringfügige Abwärtsbewegung der Kohlensäurewerte; dieselbe beträgt 0,25 bzw. 0,53 Liter pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden. Bei den Tieren 78, 80, 87, 82 und 85 lässt sich ein einmaliger, dem Tier 83 ein zweimaliger, gleichzeitiger Abfall der CO_2 - und O_2 -Werte feststellen; die Tiere 80, 82, 83 und 85 haben aber außerdem noch einen selbständigen CO_2 -Abfall zu verzeichnen. Die Tiere 79 und 84 zeigen jeweils eine einmalige, jedoch ungleichzeitige Abwärtsbewegung der CO_2 - und O_2 -Werte. Abgesehen von den Fällen 88 und 81 bewegen sich diese vorübergehenden Senkungen der CO_2 -Werte zwischen minimal 0,29, maximal 2,28 Liter pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden. Entsprechend der unterschiedlichen Entwicklung des CO_2 - und O_2 -Stoffwechsels ist auch der respiratorische Quotient recht schwankend.

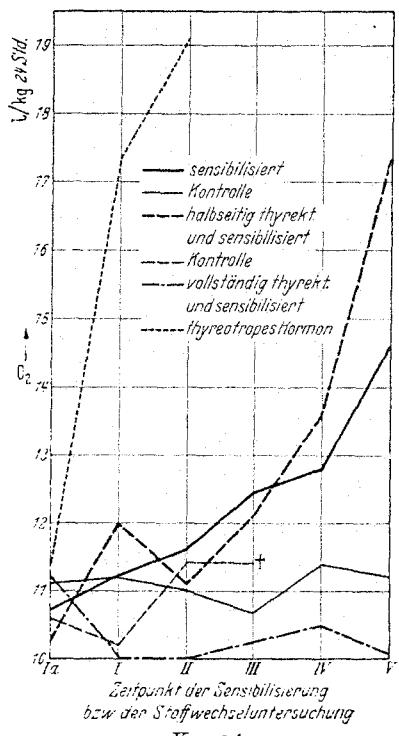
Die Stoffwechselergebnisse der mit Schweineserum parenteral vorbehandelten Tiere unterscheiden sich wesentlich von denjenigen, die bei den unvorbehandelten Kontrolltieren 92, 93a und 76 erzielt wurden. Bei einem Vergleich der Anfangs- und Endwerte des Versuches findet man bei dem Tier 92 eine um 0,30 Liter oder 2,77% herabgesetzten, bei den Tieren 93a und 76 lediglich einen um 0,17 bzw. 0,49 Liter pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden oder 1,46 bzw. 4,41% erhöhten Sauerstoffverbrauch. Die Kohlensäureendwerte überschreiten bei gleicher Tierfolge mit nur 0,07, 1,05 bzw. 0,82 Liter oder 0,73, 11,76 bzw. 9,91% die Ausgangswerte. Im Mittel beträgt der O_2 -Mehrverbrauch 0,33 Liter bzw. 2,93%, die CO_2 -Mehrausscheidung 0,64 Liter bzw. 7,46% (vgl. die Kurven der Mittelwerte auf S. 34). Im einzelnen ist jeder Kontrollversuch durch wechselnden Auf- und Abstieg und nur geringe Schwankungsbreite der Gaswerte gekennzeichnet. Das Sauerstoff- bzw. Kohlensäurevolumen nimmt dabei in den einzelnen Versuchsphasen ähnlich wie bei den vorbehandelten Tieren eine teils gleich-, teils entgegengesetzte Entwicklung. Der respiratorische Quotient ist den Versuchsergebnissen entsprechend recht schwankend.

Vergleicht man nun diese Stoffwechselergebnisse mit den histologisch-morphologischen Befunden der Schilddrüsen, so gelangt man zu einer auffallenden Feststellung. In allen Fällen mehr oder minder stark erhöhten Sauerstoffverbrauchs ist die Schilddrüse der Kaninchen in bereits weiter oben dargelegtem Sinn aktiviert. Dabei ist diese Aktivierung auch in quantitativer Hinsicht den Stoffwechselbefunden angeglichen. Die Tiere mit einer Oxydationssteigerung von 37,40% an aufwärts (87, 88, 81, 82, 84, 85) weisen eine sehr starke, diejenigen mit einer solchen von 17,01—28,13% (78, 79, 80, 83) nur eine deutliche Schilddrüsenaktivierung auf. Die

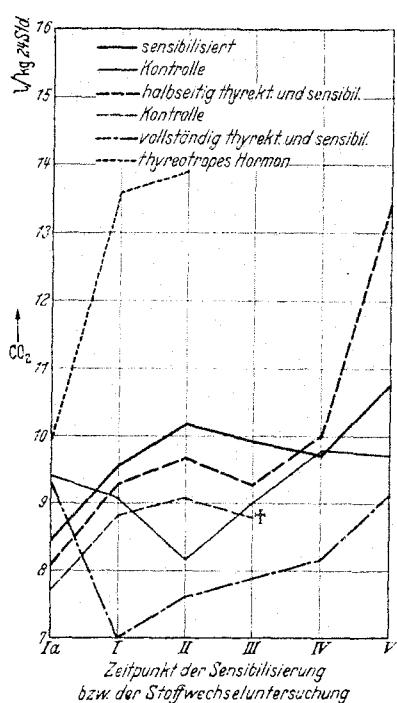
ersteren Befunde zeigen eine kaum unterscheidbare Ähnlichkeit mit der Schilddrüse eines intraperitoneal mit 100 ccm thyreotropem Hormons gespritzten Kaninchens (s. Abb. 2). Im Gegensatz hierzu fand sich bei allen Kontrolltieren (92, 93a, 76) eine Ruheschilddrüse (s. Abb. 1). Das *Arthussche* Phänomen war in allen Fällen mäßig bis sehr stark ausgebildet, wobei die Intensitätsgrade nur teilweise den übrigen Befunden entsprechen. Der außerdem zu Versuchsbeginn und -ende geprüfte Komplementgehalt des Blutes der mit Schweineserum vorbehandelten Tiere weist in allen Fällen eine absteigende Tendenz auf. Die prozentuale Abnahme der hämolysierenden Kraft des Serums, welche zwischen 18,4% und 2,0% schwankt, entspricht dem Stärkegrade nach bei den einzelnen Tieren im großen und ganzen den übrigen Versuchsergebnissen. Nur im Fall 85 erscheint der prozentuale Abfall mit 7% verhältnismäßig zu gering. Bei den Tieren 88 und 83 konnte aus technischen Gründen die zweite Komplementbestimmung nicht vorgenommen werden. Im Gegensatz zu den vorbehandelten Tieren ist der Komplementgehalt zu Anfang und Ende des Versuches bei den Kontrollen 92 und 93a konstant, beim Kontrolltier 76 ist er um 4,1% herabgesetzt. Sämtliche vorbehandelten Tiere weisen einen erhöhten Präcipitintiter von 1:3200—1:25600 auf; bei den Tieren 88 und 83 wurde keine Präcipitinbestimmung vorgenommen. Es findet sich keine den übrigen Befunden entsprechende Abstufung der Titerwerte.

Bei den, wie bereits dargelegt, aus Kontrollgründen halbseitig thyrektomierten und anschließend mit Schweineserum parenteral vorbehandelten Tieren 86, 90 und 89 der 2. Versuchsgruppe findet man eine auffallend starke Steigerung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureausscheidung. Am Versuchsende ist bei dem Tier 90 maximal das O_2 -Volumen um 8,14 Liter bzw. 80,51%, das CO_2 -Volumen um 7,18 Liter bzw. 95,33% vergrößert. Im Durchschnitt ist der Sauerstoffverbrauch um 7,03 Liter bzw. 70,92%, die Kohlensäureausscheidung um 5,58 Liter bzw. 69,30% gesteigert. (Vgl. hierzu die Kurven der Mittelwerte auf S. 34). Wenn man von einer einmaligen rückläufigen Entwicklung des Sauerstoffvolumens um 0,50 Liter bei dem Tier 89 absieht, befinden sich die Sauerstoffwerte bei allen diesen Tieren in stetem Anstieg. Dieser ist bei dem Tier 90 nach der 3. und besonders 5. Sensibilisierung sprunghaft. Das Tier hatte nach der 3. Sensibilisierung an der Stelle der subcutanen Injektion einen eiternden Entzündungsherd, der bis zum Ende des Versuches an Größe zunahm. Bei den Tieren 86, 89 ist die Entwicklungsstärke des Sauerstoffverbrauchs infolge Ausfalles einer Stoffwechseluntersuchung nicht klar zu beurteilen. Beide Tiere waren gegen Ende des Versuches unruhig. Entsprechend den Sauerstoffwerten bewegen sich auch die Kohlensäurewerte nach aufwärts. Nur in den Fällen 86 und 89 zeigen sie jeweils einmal eine Abwärtsentwicklung mit 0,40 bzw. 1,89 Litern. Der respiratorische Quotient ist schwankend.

Infolge vorzeitiger Verendung des Kontrolltiers 77 und irrtümlicher Sensibilisierung des für eine zweite Kontrolle vorgesehenen Tieres 89 besteht nur eine beschränkte Vergleichsmöglichkeit. Das Kontrolltier 77 hat bereits nach der 3. Sensibilisierung einen vermehrten Sauerstoffverbrauch aufzuweisen. Aber der Anstieg erreicht mit 0,74 Litern pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden nicht den entsprechenden



Kurve 1.



Kurve 2.

Wert der Vergleichstiere, der maximal 1,99 Liter beim Tier 90, minimal 1,24 Liter beim Tier 89 beträgt. Ferner zeigen die Stoffwechselergebnisse des Kontrolltieres 77 mit anfänglichem Abstieg, folgendem Aufstieg und anschließendem Gleichbleiben der Sauerstoffwerte eine wesentlich andere Entwicklung als diejenigen der Tiere 86, 89 und 90, die abgesehen von einer einmaligen Abwärtsbewegung der Sauerstoffwerte beim Tier 89, eine stete Aufwärtsentwicklung aufweisen. Die CO₂-Werte des Kontrolltieres 77 zeigen eine insgesamt aufsteigende Tendenz bei nur einmaligem Abfall des CO₂-Volumens um 0,31 Liter. Der respiratorische Quotient ist schwankend.

Die sich zu Versuchsbeginn im Ruhezustand befindlichen Schildrüsenlappen der halbseitig thyrektomierten Tiere sind entsprechend den

Stoffwechselbefunden im Fall 86 und 90 am Ende des Versuches sehr stark aktiviert. Der zweite Schilddrüsenlappen des Kontrolltieres 77 weist vergleichsweise nur eben angedeutete Aktivierung auf. Das *Arthussche Phänomen* war bei dem Tier 86 besonders stark, bei den Tieren 90 und 89 stark bzw. mäßig ausgebildet. Der Komplementgehalt des Tieres 86 ist am Ende des Versuches um 14,3%, derjenige des Tieres 90 und 89 um 10% herabgesetzt. Beim Kontrolltier 77 war die zweite Komplementbestimmung nicht verwertbar. Das Serum der Versuchstiere 86, 90 und

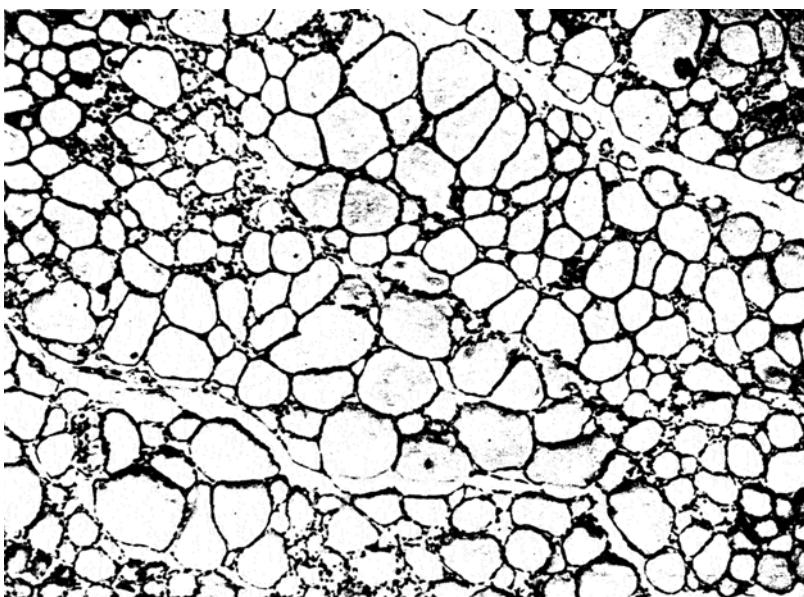


Abb. 1. Ruheschilddrüse, Tier 92.

89 entwickelte starke präcipitierende Eigenschaften. Der höchste Präcipitintiter 1:25 600 fand sich beim Tier 90, mit seiner starken Stoffwechselsteigerung und hochgradig aktivierte Schilddrüse.

Im Gegensatz zu den Stoffwechselergebnissen der Versuchsgruppen 1 und 2 ist bei dem Tier 91, dem einzigen überlebenden von 3 vollständig thyrektomierten Tieren, ein am Versuchsende um 1,05 Liter pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden bzw. ein um 9,35% geringerer Sauerstoffverbrauch als im Anfang zu verzeichnen. In den einzelnen Versuchsabschnitten erfährt das Sauerstoffvolumen wechselnd eine geringe Zu- und Abnahme oder es bleibt konstant. Der CO_2 -Verbrauch hat sich am Versuchsende um 0,22 Liter bzw. 2,42% verringert. Der respiratorische Quotient verhält sich schwankend. Das *Arthussche Phänomen* ist nur angedeutet. Der Komplementgehalt des Blutes ist um

nur 4,1% gegenüber dem Versuchsbeginn herabgesetzt. Der Präcipitintiter beträgt 1:200.

Das endlich nach Abschluß aller oben beschriebener Versuche mit thyreotropem Hormon intraperitoneal gespritzte Kontrolltier 93b erfährt bereits 24 Stunden nach der letzten Spritze eine Oxydationssteigerung um 5,69 Liter Sauerstoff und eine Kohlensäuremehrausscheidung von 3,70 Liter pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden. Nach weiteren 48 Stunden erhöht sich das Sauerstoffvolumen noch um

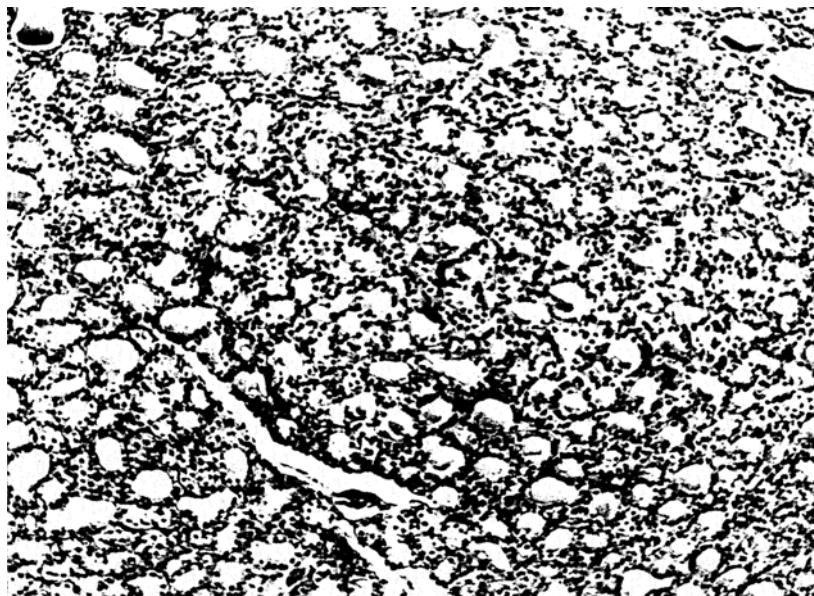


Abb. 2. Hochgradig aktivierte Schilddrüse des mit 100 ccm thyreotropem Hormon intraperitoneal gespritzten Kaninchens 93 b.

1,74 Liter, das Kohlensäurevolumen um 0,25 Liter. Der gesamte Sauerstoffmehrverbrauch beträgt am Ende des Versuches 7,43 Liter, das entspricht einer Zunahme von 63,23%. Dem stehen die Kohlensäurewerte mit 3,95 Liter oder 39,61% Mehrausscheidung gegenüber. Das Tier war nach den Injektionen etwas unruhig. Die Schilddrüse ist hochgradig aktiviert (s. Abb. 2). Das Serum des noch nicht gespritzten Tieres wirkte bei einer Verdünnung von 9,6% hämolysierend auf Hammelblutkörperchen. Das am Versuchsende erhaltene Serum war für die Komplementbestimmung nicht verwertbar.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Mit Ausnahme des vollständig thyrektomierten und sensibilisierten Tieres zeigen sämtliche mit Schweineserum parenteral vorbehandelten

und das lediglich mit thyreotropem Hormon intraperitoneal gespritzte Kaninchen am Ende des Versuches einen deutlich erhöhten Stoffwechsel. Dieser erfährt bei den lediglich sensibilisierten Tieren im Durchschnitt für Sauerstoff eine prozentuale Steigerung von 39,21% für Kohlensäure von 34,62%. Bei den halbseitig thyrektomierten und anschließend sensibilisierten Tieren liegen die entsprechenden Prozentwerte mit 70,92% für Sauerstoff und 69,30% für Kohlensäure bedeutend höher. Bei dem lediglich mit thyreotropem Hormon gespritzten Tier ließen sich bereits 3 Tage nach der letzten Spritze ein um 63,23% vermehrtes Sauerstoff- und ein um 39,61% vermehrtes Kohlensäurevolumen feststellen. Infolge der unterschiedlichen Einzelentwicklung der O_2 - und CO_2 -Werte ist der respiratorische Quotient recht schwankend. Diesen Stoffwechselbefunden sind die Schilddrüsenbefunde und die Ergebnisse der Komplementbestimmung weitgehendst angeglichen. Bei der Mehrzahl der erwähnten Tiere findet sich entsprechend der mehr oder minder erheblichen Oxydationssteigerung auch eine deutliche bis sehr starke Aktivierung der Schilddrüse und ein im großen und ganzen graduell abgestufter Komplementabfall. Demgegenüber fällt die teils mäßige, teils starke bzw. sehr starke Ausbildung des Arthusschen Phänomens bzw. die Höhe des Präcipitintiters mit den vorgenannten Ergebnissen gradmäßig weniger häufig zusammen.

Im auffallenden Gegensatz hierzu stehen die mit den Kontrolltieren und dem vollständig thyrektomierten und anschließend sensibilisierten Tiere erzielten Versuchsergebnisse. Die unvorbehandelten Kontrolltiere zur lediglich mit Schweineserum sensibilisierten Tiergruppe weisen maximal nur eine 4,41%ige Oxydationssteigerung auf. Das Tier 92 zeigt sogar einen Abfall des Sauerstoffverbrauches um 2,77%. Die Kohlensäureprozentwerte betragen maximal 11,76%, minimal 0,73%. Das unvorbehandelte, halbseitig thyrektomierte Kontrolltier 77 gestattet infolge vorzeitigen Verendens keine endgültige Beurteilung. Nach der letzten Untersuchung liegen die Sauerstoffwerte aber vergleichsweise mit 6,94% wesentlich unter der minimal bereits mit 12,37% und maximal mit 19,68% erzielten Sauerstoffverbrauchssteigerung dieser Versuchsgruppe. Kennzeichnend für den Stoffwechsel der Kontrolltiere ist die fehlende, eindeutig aufsteigende Tendenz der O_2 - und CO_2 -Werte. Alle Kontrolltiere haben am Versuchsende eine Ruheschilddrüse, nur beim vorzeitig verendeten, halbseitig thyrektomierten Tier 77 findet sich in dem restierenden Schilddrüsenlappen eine ganz geringgradige Aktivierung. Der Komplementgehalt ist konstant, nur einmal fällt er um 4,1% ab. Das vollständig thyrektomierte und anschließend sensibilisierte Tier hat gegen Versuchsende einen um 9,35% abfallenden O_2 -Verbrauch und eine um 2,42% verringerte Kohlensäureausscheidung aufzuweisen. Das Arthussche Phänomen ist nur eben angedeutet, der Präcipitintiter beträgt 1:200, der Komplementabfall 4,1%.

Da sich die Kontrolltiere von den entsprechenden Tieren des Hauptversuches lediglich durch die fehlende Sensibilisierung unterscheiden, so müssen die stark voneinander abweichenden Stoffwechselergebnisse dieser beiden Tiergruppen auch auf diesen Umstand bezogen werden. Es erhebt sich nur die Frage, ob der Vorbehandlung eine unmittelbare oder nur mittelbare Bedeutung zukommt. Der unmittelbare Sensibilisierungseffekt äußert sich u. a. durch eine Aktivierung der Schilddrüse; dieses kann wohl bereits durch die Untersuchungen von *W. Eickhoff* über den Einfluß der Serumbehandlung auf die Schilddrüse als klar gestellt gelten. Wie die aktivierte Schilddrüse eine Verstärkung der allergisch-hyperergischen Vorgänge und damit eine erhöhte Abwehrbereitschaft vermittelt, so verschafft sich der mit artfremdem Serum in Berührung gebrachte Organismus seinerseits über den Weg der Schilddrüsenaktivierung bzw. des Hyperthyreoidismus die Mittel zum gleichen Erfolg. Der Vorgang ist vermutlich so, daß das Nervensystem den durch die subcutane Gabe ausgelösten Reiz der Schilddrüse vermittelt, was sich im Sinne einer Aktivierung auswirkt und letztere wiederum die nervöse Erregbarkeit steigert. Es findet also eine gegenseitige Steigerung statt, wobei hier die Schilddrüse als Erfolgsorgan des Nervensystems aufgefaßt werden kann (*W. Eickhoff*).

Es ist naheliegend, die Schilddrüse als eines der Erfolgsorgane der Sensibilisierung in unmittelbaren Zusammenhang mit den Stoffwechselergebnissen des vorliegenden Versuches zu bringen. Vom Schilddrüsenhormon ist ja bekannt, daß dieses einen allgemein leistungssteigernden Einfluß besitzt (*Asher*). Eine vermehrte Produktion und erhöhte Abgabe dieses Inkretes bewirkt besonders beim menschlichen Basedow eine beachtliche Steigerung des Stoffwechsels. Mit letzterer verbindet sich hier außerdem eine hochgradige Aktivierung der Schilddrüse. Diese Teilebefunde beim menschlichen Basedow gestatten nun einen deutlichen Vergleich mit vorliegenden Versuchsergebnissen. In allen Fällen von Schilddrüsenaktivierung fand sich ebenfalls eine mehr oder minder erhebliche Steigerung des Stoffwechsels. Die Kontrolltiere mit ihren Ruheschilddrüsen dagegen hatten einmal einen abfallenden, im übrigen einen annähernd konstanten Stoffwechsel bzw. eine sich im physiologischen Rahmen bewegende Schwankung aufzuweisen. Die Vermutung von einem entscheidenden Einfluß der Schilddrüse verstärkt sich noch durch die Feststellung einer sogar graduellen Übereinstimmung von Stoffwechselergebnissen und histo-morphologischen Befunden der Schilddrüse. Aber auch die Verschiedenheiten in der Einzelentwicklung bei den Kontrolltieren und denjenigen des Hauptversuches weisen auf den Einfluß der Schilddrüse hin. Ohne denselben ließe sich der kontinuierliche Anstieg der Sauerstoffverbrauchswerte bei den Tieren 88, 81, 86 und 90 und die vergleichsweise klare aufwärtige Tendenz der Gaswerte bei den übrigen Tieren mit aktivierter Schilddrüse kaum erklären.

Denn es unterscheiden sich die Kontrolltiere von den übrigen lediglich durch das Fehlen einer aktivierten Schilddrüse bzw. die sie bedingende Sensibilisierung. Daß die Sensibilisierung nicht als solche, sondern erst die durch sie ausgelöste aktivierte Schilddrüse die Stoffwechselsteigerung hervorgerufen hat, dürfte auch aus einem Vergleich der Ergebnisse beim hormongespritzten Tier 93b einerseits und dem vollständig thyrektomierten und anschließend sensibilisierten Tier 91 andererseits hervorgehen. Im ersten Fall findet sich, ohne daß eine Sensibilisierung voraufgegangen wäre, eine sehr starke Aktivierung der Schilddrüse mit einer entsprechend hohen Umsatzsteigerung. Der Stoffwechsel des der Schilddrüse beraubten Tieres dagegen ist trotz der Sensibilisierung abfallend.

Es soll nun jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß bei den vorliegenden Versuchen auch andere Faktoren an der Stoffwechselerhöhung mitbeteiligt sind. Das gilt vor allem für einige Fälle mit auffallend hohem Sauerstoffverbrauch; die Tiere 81, 84 und 90 wiesen seit der 3. Sensibilisierung, also zur Zeit ihres starken Sauerstoffanstieges, an der Injektionsstelle einen breiten, eiternden Entzündungsherd, der bis zum Versuchsende an Größe noch zunahm, auf. Die Tiere 86, 89 und 93b zeigten gegen Versuchsende eine auffällige Unruhe. Diese Beobachtungen müssen natürlich bei der Beurteilung der Stoffwechselwerte mit berücksichtigt werden. Im Rahmen der übrigen Ergebnisse darf ihnen jedoch keine ausschließliche Bedeutung für die Stoffwechselergebnisse zugesprochen werden. Die erwähnten Faktoren erklären auch nur zum Teil die große Schwankungsbreite der Endergebnisse bei den einzelnen Tieren. Im übrigen möchte ich sie großenteils auf kaum faßbare individuelle Unterschiede beziehen. Ob bei den halbseitig thyrektomierten und anschließend sensibilisierten Tieren mit ihrer sehr starken Stoffwechselsteigerung Kompensationserscheinungen mitsprechen, läßt sich aus dem histologischen Bild der Schilddrüsen, die alle hochgradig aktiviert waren, nicht entscheiden. Auch die Befunde des einzigen halbseitig thyrektomierten und unvorbehandelten Kontrolltieres 77 gestatten in dieser Beziehung keinen Rückschluß; das nach der 3. Sensibilisierung aus ungeklärten Gründen verendete Kaninchen zeigte eine nur eben angedeutete Aktivierung des restierenden Schilddrüsenlappens gegenüber einer Ruheschilddrüse zu Versuchsbeginn und eine nur unwesentliche Oxydationssteigerung. Die insgesamt stärkeren Umsatzsteigerungen bei den Häsinnen dürfen wohl kaum auf das Geschlecht bezogen werden. Denn bei den ungleichen Voraussetzungen der Rammelr einerseits und Häsinnen andererseits — beide Tiergruppen gehören wie oben bereits mitgeteilt, einem verschiedenen Stamm an, sind ungleichaltrig, von ungleicher Größe und Farbe — ist keine einwandfreie Vergleichsmöglichkeit gegeben.

Wenn auch die Hauptfrage bei der vorliegenden Arbeit dahinging, den Einfluß der durch die Sensibilisierung hervorgerufenen Schilddrüsenaktivierung auf den Stoffwechsel zu prüfen, so sollte doch auch gleichzeitig als Ergänzung serologisch der Sensibilisierungsgrad ermittelt werden. Es konnte festgestellt werden, daß bei allen mit artfremdem Serum parenteral vorbehandelten Tieren der Komplementgehalt am Versuchsende mehr oder weniger stark abgefallen war, wenn man von den Tieren 88 und 83 absieht, wo eine zweite Prüfung aus technischen Gründen unterbleiben mußte. Der stärkste Abfall findet sich bei den Tieren mit ausgedehntester Schilddrüsenaktivierung und entsprechend starker Oxydationssteigerung, er beträgt maximal beim Tier 87 = 18,4%; bei dem vollständig thyrektomierten und anschließend sensibilisierten Tier 91 erfährt derselbe eine Senkung von nur 4,1%. Zwei unvorbehandelte Kontrolltiere dagegen bewahren bis zum Versuchsende einen konstanten Komplementgehalt; nur die Kontrolle 76 weist einen Abfall desselben von 4,1% auf. Die zweite Komplementbestimmung beim Tier 77 war nicht verwertbar. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von *Horsch* überein, der auch eine Senkung des Komplementgehaltes bei mit artfremden Serum parenteral vorbehandelten Kaninchen fand. Es bestehen somit beachtenswerte Zusammenhänge mit den entsprechenden Veränderungen des Komplementgehaltes bei allergisch erkrankten Menschen, wie sie von *Paul* und *Pély* beschrieben wurden. Bei allen sensibilisierten Tieren fand sich ferner als Ausdruck der veränderten Reaktionslage des Körpers ein mehr oder minder starker Präcipitintiter; bei dem vollständig thyrektomierten und sensibilisierten Tier betrug er nur 1:200. Die graduelle Abstufung desselben ist den Stoffwechselergebnissen und Schilddrüsenbefunden aber nur teilweise angeglichen. Letzteres gilt auch für das *Arthussche Phänomen*, das bei allen Tieren deutlich ausgeprägt ist.

Bei einer Gesamtbetrachtung ergeben sich somit harmonische Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Versuchsergebnissen. Die Tiere mit hochgradig aktiverter Schilddrüse weisen auch eine besonders starke Stoffwechselsteigerung und einen relativ starken Abfall des Komplementgehaltes auf. Das Umgekehrte ist bei den Tieren mit einer Ruhe- bzw. fehlenden Schilddrüse der Fall. Die Intensitätsgrade des Präcipitintiters und des *Arthusschen Phänomens* zeigen eine weniger deutliche Übereinstimmung mit den übrigen Befunden.

Zusammenfassung.

Es wurden Stoffwechseluntersuchungen an parenteral mit Schweimerum sensibilisierten Kaninchen vorgenommen und zwar an:

1. lediglich sensibilisierten.
2. vorher halbseitig thyrektomierten,

3. einem vorher vollständig thyrektomierten und außerdem an
 4. einem lediglich mit thyreotropem Hormon gespritzten Kaninchen.
- Für 1. und 2. wurden Kontrolltiere eingesetzt.

Ergänzend wurden die Schilddrüsen der Versuchstiere histologisch untersucht, die Größe des *Arthusschen* Phänomens und der Komplement- und Präcipitingehalt des Serums geprüft.

Sämtliche sensibilisierten Tiere — mit Ausnahme des vollständig thyrektomierten — und das mit thyreotropem Hormon gespritzte Tier weisen am Ende des Versuches einen erhöhten Stoffwechsel auf. Die Mittelwerte der lediglich sensibilisierten Tiere betragen für $O_2 = 39,21\%$, für $CO_2 = 34,72\%$. Besonders hohe Durchschnittswerte erreichten die halbseitig thyrektomierten und anschließend sensibilisierten Tiere mit 70,92% für O_2 und 69,30% für CO_2 . Das Hormontier zeigte eine Volumenzunahme für O_2 von 63,23%, für CO_2 von 39,61%. Der Stoffwechselsteigerung entspricht eine sogar in gradueller Hinsicht angegliche Aktivierung der Schilddrüse. Bei den sensibilisierten Tieren ließ sich ferner ein ausgeprägtes *Arthussches* Phänomen, eine den Stoffwechsel- und Schilddrüsenbefunden entsprechend intensive Abnahme des Komplementgehaltes und ein mehr oder minder starker Präcipitintiter feststellen.

Im Gegensatz zu den Tieren des Hauptversuches haben die Kontrolltiere einen in physiologischen Grenzen sich bewegenden Stoffwechsel aufzuweisen. Im Mittel differieren die Anfangs- und Endwerte für O_2 mit $\pm 2,93\%$, diejenigen für CO_2 mit $\pm 7,46\%$. Das einseitig thyrektomierte Kontrolltier 77 gestattet infolge vorzeitigen Verendens keinen einwandfreien Vergleich mit den entsprechenden Tieren des Hauptversuches. Alle Kontrolltiere haben eine Ruheschilddrüse, nur das Kontrolltier 77 zeigt eine eben angedeutete Aktivierung. Der Komplementgehalt bleibt bei 2 Kontrolltieren konstant, nur bei einem nimmt er gegen Versuchsende geringgradig ab.

Das vollständig thyrektomierte und dann sensibilisierte Tier weist am Versuchsende einen um 9,35% verminderten Sauerstoffverbrauch und eine um 2,42% verminderte Kohlensäureausscheidung auf. Das *Arthussche* Phänomen ist nur angedeutet. Der Komplementgehalt zeigt einen geringgradigen Abfall. Es besteht ein schwacher Präcipitintiter.

Die Stoffwechselerhöhungen müssen im wesentlichen als unmittelbare Folge der Schilddrüsenaktivierung angesprochen werden. Letztere wird durch die parenterale Vorbehandlung mit artfremdem Eiweiß gleichartig wie durch die intraperitoneale Verabreichung thyreotropen Hormons hervorgerufen.

Schrifttum.

Abelin: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 35/1, S. 94. Berlin 1930. — *Asher*: Klin. Wschr. 1924 I, 308. — *Dargatz*: Gasstoffwechselapparat nach *Knipping*. Gasstoffwechseluntersuchung, I u. II (Hamburg, Pferdemarkt 66). — *Doerr*: Handbuch der pathologischen Mikroorganismen, 1. Aufl., Bd. 3. 1929. — *Eggert*: Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der inneren Sekretion, Bd. 3. Leipzig 1938. — *Eickhoff, W.*: Virchows Arch. 299, 300 (1937): 301, 702 (1938); 303, 481 (1939). — *Haag u. Karrenberg*: Jb. allerg. Krkh. 1 (1937). — *Hajos*: Wien. klin. Wschr. 1930 I, 421. — *Horsch*: Diss. Münster 1936. — *Kaiserling*: Virchows Arch. 299, 253 (1937). — *Kämmerer*: Allergische Diathese, 2. Aufl. München 1934. — *Klinge*: Klin. Wschr. 1927 II, 2265; Pathologische Anatomie der allergischen Reaktion. In Lehrbuch der allergischen Krankheiten von *Berger u. Hansen*. Leipzig: Georg Thieme 1939. — *Knepper*: Virchows Arch. 296 (1935). — *Knipping u. Steiger*: Z. exper. Med. 64, 594 (1929). — *Krauß*: Lehrbuch der Stoffwechselmethode, Teil I. Leipzig 1928. — *Lasovsky, Wyropajew u. Jurmann*: Virchows Arch. 295, 334 (1935). — *Loeser*: Klin. Wschr. 1937 I, 913. — *Okkels*: J. of exper. Med. 66, 305 (1937). — *Paul u. Kleine*: Beitr. path. Anat. 91, 322 (1933). — *Paul u. Pely*: Klin. Wschr. 1935 I, 165. — *Rephof*: Arch. f. Hyg. 107, H. 5/6 (1932); 120, H. 4/5 (1938). — *Urbach*: Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Wien 1935.