

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Szeged (Ungarn)  
(Direktor: Prof. Dr. I. Gy. FAZEKAS).

## **Vergrößerung der Nebenschilddrüsen durch einfache acidotische Verbindungen.**

Von

**I. Gy. FAZEKAS.**

Mit 3 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 7. Juli 1953.)*

Über Vergrößerung menschlicher Nebenschilddrüsen wurde zuerst von ERDHEIM (1903), später von CLAUDE und BAUDOUIN, REINHARD und CREUZFELD, BALLET und LAVASTINE, JOSEPHSON, ERDHEIM, CUSHING und DAVIDOFF, HOFF u. a. in Verbindung mit basophilen Adenomen des Hypophysenvorderlappens (HVL) sowie von LLOYD in Verbindung mit Hauptzellenadenomen der Hypophyse berichtet. RECKLINGHAUSEN beschrieb 1904 das Krankheitsbild der Osteitis fibrosa generalisata, die sich unter dem Einfluß der adenomisch oder hyperplastisch bedingten gesteigerten Nebenschilddrüsenfunktion ausbildet. Der Zusammenhang zwischen dieser Knochen- und Nebenschilddrüsenveränderung bzw. -hyperfunktion wurde zuerst von MANDL (1926) und später von anderen dadurch bewiesen, daß die Kranken nach operativer Entfernung ihrer adenomischen oder hyperplastischen Nebenschilddrüsen gesund wurden. Die sog. *sekundäre Hyperplasie* der Nebenschilddrüsen kann als Kompensationsreaktion bei gesteigertem Parathormonbedürfnis des Organismus vorkommen, so z. B. bei Knochenmetastasen eines Carcinoms, bei einem Myeloma multiplex, einer Rachitis, Osteomalacie, CUSHINGSchen Krankheit, akuten Nierenerkrankung (CAMERON, VERZÁR), bei Gravidität (ÁRVAY), bei partieller oder totaler Nierenexstirpation sowie bei einem Calcium- und Phosphorgehaltanwuchs der Speiseordnung (COURNOT).

ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD beobachteten nach mehrtägiger Verabreichung von HVL-Extrakt an Ratten, später auch an anderen Tieren, HERTZ und KRANES an Kaninchen, HAM und HAYS an Hunden Vergrößerungen der Nebenschilddrüse. Auf Grund dieser Beobachtungen nahmen sie an, daß der HVL ein die Nebenschilddrüsenfunktion stimulierendes Hormon bildet. Damit stehen in vollem Einklang die Beobachtungen, nach denen SMITH an Ratten, KÖSTER, HOUSSEY und BIASOTTI, sowie HOUSSEY und SAMMARTINO, aber auch VERNETTI an Hunden nach Exstirpation der Hypophyse eine Atrophie und degenerative Atrophie der Nebenschilddrüsen vorfinden konnten. LIVON und PEYRON sowie ASCHNER sahen hingegen an Hunden, später COLLIP an Ratten keine Schilddrüsenatrophie nach Entfernung der Hypophyse. THOMPSON und CUSHING konnten an Hunden, CATTANEO an Kaninchen durch Hypophysenextrakt keine Vergrößerung der

Nebenschilddrüsen erzielen. 1949 beobachtete TÖRNBLOM an Kaninchen nach Verabreichung von großer Menge Natrium- und Ammoniumphosphat bei einer 12wöchigen calciumarmen Speisefolge eine hochgradige Vergrößerung der Nebenschilddrüse.

Die bisherigen Untersuchungen stellten klar, daß die gesteigerte oder verminderte Funktion der Nebenschilddrüsen durch die im Calcium- und Phosphorstoffwechsel des Organismus verursachten tiefgreifenden Veränderungen verschiedene pathologische Zustände hervorruft. Es wäre also wünschenswert, die Funktion der Nebenschilddrüse auf chemischem Wege so beeinflussen zu können, daß die durch ihre verminderte Funktion bedingten Erkrankungen durch die Wiederherstellung der Funktion zu beheben wären.

Im Laufe früherer Untersuchungen (1938—1950) wurde schon festgestellt (FAZEKAS), daß durch dauerhafte Verabreichung zahlreicher acidotisch wirkender Verbindungen in Kaninchen, Gänsen, Schweinen und Ziegen Hypertrophie und gesteigerte Funktion der Nebennierenrinde, Vergrößerung der Ovarien und des Uterus, Follikelreifung und -blutung, Gelbkörperbildung, cyclische Veränderungen an der Schleimhaut der Uterushörner, gesteigertes Fettwerden, Vergrößerung der Brüste und Milchsekretion sowie Vergrößerung der Hypophyse und Vermehrung der basophilen Zellen des HVL erzielt werden konnten. — Auf die Möglichkeit der chemischen Beeinflussung der Nebenschilddrüsen sollen folgende Untersuchungen hinweisen.

Zur Behandlung der Tiere wurden die in der Tabelle angeführten Verbindungen verwendet. Die Nebenschilddrüsen von 362 behandelten Kaninchen (darunter befanden sich auch Tiere aus vorhergehenden Versuchen) wurden untersucht, Größe, Gewicht und histologischer Befund mit den entsprechenden Angaben der Kontrolltiere verglichen. Als Kontrollen dienten 50 gleichaltrige und -artige Kaninchen mit gleichem Gewicht. — Aus der Übersichtstabelle geht es hervor, daß die Nebenschilddrüsen der unbehandelten Kontrolltiere 6—14 mg, im Mittelwert 9,2 mg wogen, die der behandelten Kaninchen hingegen an Gewicht erheblich zunahmen.

1. Mit *Ammoniumhydroxid* wurden 96 weibliche und 64 männliche Tiere 4—5—16 Monate lang behandelt. Jedes Tier bekam 2täglich 50 bis 80 cm<sup>3</sup> 1/2%iges NH<sub>4</sub>OH durch Magensonde in allmählich zunehmenden Dosen. Nach einer 3wöchigen Behandlung folgte immer eine 1wöchige behandlungsfreie Periode. Das Körpergewicht der Tiere nahm im Laufe der Behandlung allmählich zu und betrug bei der Tötung mit Luftembolie 3100—4400 g. — Die Nebenschilddrüsen wogen 17—39 mg, im Mittelwert 26 mg, was im Verhältnis zum Gewicht der Nebenschilddrüsen der Kontrollen um 16,8 mg, d. h. um 182,6% mehr war. Auf

Tabelle 1. Gewichtsangaben der Nebenschilddrüsen bei behandelten Kaninchen und Kontrollen.

		Zahl der Tiere	Gewicht der Nebenschilddrüsen in mg			Gewichtszu- nahme der Nebenschilddrüsen im Mittelwert		S. D.
			mini- mal	maxi- mal	Mittel- wert	%	mg	
	Kontrollen . . . . .	50	6	14	9,2	—	—	—
1	Ammoniumhydroxyd . .	160	17,0	39,0	26,0	16,8	182,6	10,84
2	Ammoniumchlorid . . .	80	16,5	57,5	34,5	25,3	274,6	9,03
3	Ammoniumsulfat . . .	10	15,0	33,0	27,5	18,3	198,9	7,04
4	Ammoniumcarbonat . .	14	15,0	40,0	25,0	15,8	171,9	6,86
5	Natriumammonium- phosphat . . . . .	14	19,0	51,0	32,5	23,3	254,3	6,50
6	Ammoniumacetat . . .	12	18,0	49,0	34,5	25,3	274,6	9,73
7	Ammoniumlactat . . .	10	17,5	52,0	29,5	20,3	219,5	6,15
8	Calciumchlorid . . . .	10	21,0	54,0	32,5	23,3	251,0	7,76
9	Acidum hydrochlori- cum . . . . .	10	16,0	48,0	28,5	19,3	210,8	6,66
10	Acidum lacticum . . .	10	22,5	43,0	29,5	20,3	219,5	5,27
11	Acidum aceticum . . .	12	20,0	36,0	28,6	19,3	209,7	12,12
12	Natriumdihydrophos- phat . . . . .	10	24,0	50,0	36,5	27,3	294,5	10,72
13	Ammoniumhydrophos- phat . . . . .	10	16,5	43,0	30,5	21,3	234,8	7,10

Grund der statistischen Rechnungen betrug die signifikante Differenz 10,84, die Gewichtszunahme der Nebenschilddrüsen ist also spezifisch.

2. Mit *Ammoniumchlorid* wurden 50 weibliche und 30 männliche Kaninchen 3—5—16 Monate behandelt. Zweit täglich bekamen die Tiere 0,1—0,2 g/kg  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in 100—150 cm<sup>3</sup> Trinkwasser gelöst, in allmählich zunehmenden Dosen. Nach 3wöchiger Behandlung wurde immer eine Behandlungspause von 1 Woche eingeschaltet. Das Gewicht der Tiere nahm während der Behandlungsdauer allmählich zu und betrug bei der Tötung mit Luftembolie 3500—4500 g. Das Gewicht der Nebenschilddrüsen betrug 16,5—57,5 mg, im Mittelwert 34,5 mg, das ist um 25,3 mg mehr als bei den Kontrollen, das einer 274,6%igen Gewichtszunahme entspricht. Die Signifikanz wurde für 9,03 gefunden.

3. *Ammoniumsulfat* wurde 10 weiblichen Kaninchen 5—16 Monate auf gleiche Art und in gleichen Dosen verabreicht. Körpergewicht bei Tötung 4100—4800 g. Gewicht der Nebenschilddrüsen 15—33 mg, im Mittelwert 27,5 mg, um 18,3 mg mehr als bei den Kontrollen, was 198,9%iges Plus bedeutet. Differentia significans: 7,04.

4. Mit *Ammoniumcarbonat* wurden 14 weibliche Kaninchen 5 bis 16 Monate behandelt. Gleiche Behandlungsmethode. — Körpergewicht bei Tötung: 4000—4700 g. Gewicht der Nebenschilddrüsen 15—40 mg,

im Mittelwert 25 mg, um 15,8 mg mehr, als bei den Kontrollen. Die Gewichtszunahme betrug also 171,9% mit einer Signifikanz von 6,86.

5. *Natriumammoniumphosphat* wurde gleichfalls 14 weiblichen Kaninchen 5—14 Monate mit gleicher Methode gegeben. Körpergewicht bei Tötung: 3800—4700 g. Gewicht der Nebenschilddrüsen 19—51 mg, im Mittelwert 32,5 mg, d. h. um 23,3 mg mehr als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Das ist eine 254,3%ige Gewichtszunahme mit einer signifikanten Differenz von 6,5.

6. *Ammoniumacetat* wurde 12 weiblichen Kaninchen 5—16 Monate lang verabreicht. Behandlungsmethode wie vorher. Körpergewicht bei Tötung: 3500—4800 g. Die Nebenschilddrüsen wogen 18—49 mg, im Mittelwert 34,5 mg, um 25,3 mg mehr als bei den normalen Tieren: ein Gewichtsplus von 274,6%. *Differentia significans* 9,73.

7. Mit *Ammoniumlactat* wurden 10 weibliche Kaninchen während 5—16 Monate behandelt. Gleiche Behandlungsmethode. Körpergewicht bei Tötung: 3350—4700 g. Gewicht der Nebenschilddrüsen 17,5 bis 52 mg, im Mittelwert 29,5 mg, das ist um 20,3 mg mehr als bei den Kontrollen, das eine 219,5%ige Gewichtszunahme bedeutet. Signifikanz: 6,15.

8. Mit *Calciumchlorid* wurden 10 weibliche Kaninchen 5—16 Monate gleicherweise behandelt. Körpergewicht bei Tötung: 3700—5050 g. Gewicht der Nebenschilddrüsen 21—54 mg, im Mittelwert 32,5 mg, d. h. um 23,3 mg (251%) mehr als bei den Kontrollen. *Differentia significans*: 7,76.

9. Mit *Acidum hydrochloricum* wurden 10 weibliche Kaninchen 5 bis 16 Monate lang behandelt. Diese Tiere bekamen 2täglich 0,5—1,0 cm<sup>3</sup> 25%iges HCl in 100—150 cm<sup>3</sup> Trinkwasser, in allmählich zunehmenden Dosen. — Auch hier folgte nach einer Behandlung von 3 Wochen eine 1wöchige behandlungsfreie Pause. Körpergewicht bei Tötung der Tiere: 3500—4500 g. Gewicht der Nebenschilddrüsen 16—48 mg, im Mittelwert 28,5 mg, um 19,3 mg mehr als bei den normalen Tieren. Das bedeutet ein Gewichtsplus von 210,8%, mit einer Signifikanz von 6,66.

10. *Acidum lacticum* wurde 10 weiblichen Kaninchen 5—16 Monate hindurch gegeben. Den Tieren wurde 2täglich in zunehmenden Dosen 0,2—0,5 cm<sup>3</sup>/kg Wirkungsstoff in 100—150 cm<sup>3</sup> Trinkwasser verabreicht. Nach 3 Wochen Behandlung folgte 1 Woche Pause. Bei Tötung betrug das Körpergewicht 3700—4800 g. — Gewicht der Nebenschilddrüsen 22,5—43 mg, im Mittelwert 29,5 mg, also um 20,3 mg, d. h. um 219,5% mehr als bei den Kontrollen. Signifikante Differenz 5,27.

11. Mit *Acidum aceticum* wurden 12 weibliche Kaninchen 5—16 Monate behandelt. Die Tiere bekamen 2täglich in zunehmenden Dosen 0,2 bis 0,5 cm<sup>3</sup>/kg konzentrierte Essigsäure in 100—150 cm<sup>3</sup> Trinkwasser. Körpergewicht bei Tötung 3600—4600 g. Gewicht der Nebenschild-

drüsen 20—36 mg, im Mittelwert 28,6 mg, d. h. um 19,3 mg mehr als bei den normalen Kontrolltieren, was einer Zunahme von 209,7% entspricht. *Differentia significans* 12,12.

12. Mit *Natriumdi-hydrophosphat* wurden 10 weibliche Kaninchen 5—16 Monate lang behandelt. Diese Tiere bekamen aber 0,3 bis 0,7 g/kg Wirkungsstoff 2täglich in zunehmenden Dosen in 100 bis 150 cm<sup>3</sup> Trinkwasser. Körpergewicht bei Tötung: 4000—4500 g. Gewicht der Nebenschilddrüsen betrug 24—50 mg, im Mittelwert 36,5 mg, also um 27,3 mg mehr als bei den Kontrollen. Das bedeutet eine 294,5%ige Gewichtszunahme mit einer Signifikanz von 10,72.

13. *Ammoniumhydrophosphat* wurden 10 weiblichen Kaninchen 5 bis 16 Monate hindurch verabreicht. Ein Tier bekam 0,3 bis 0,7 g/kg Verbindung 2täglich in zunehmenden Dosen in 100 bis 150 cm<sup>3</sup> Trinkwasser. Körpergewicht bei Tötung: 3900—4800 g. Gewicht der Nebenschilddrüsen 16,5—43 mg, im

Mittelwert 30,5 mg, d. h. um 21,3 mg mehr (234,8%) als bei den Kontrollen. *Signifikante Differenz*: 7,1.

Mit Hinsicht auf die angeführten Angaben kann behauptet werden, daß die Nebenschilddrüsen unter Wirkung der verwendeten Verbindungen

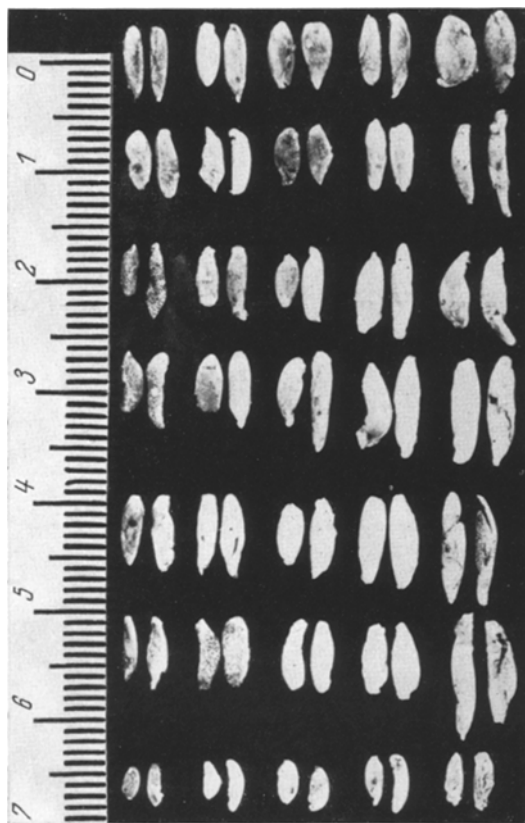


Abb. 1. Vergrößerung der Nebenschilddrüsen bei 5 Monate lang mit verschiedenen Verbindungen behandelten Kaninchen. — I. Reihe: Ammoniumchloridbehandlung: 16,5—18—24,5—26—57,5 mg. — II. Reihe: Ammoniumsulfatbehandlung: 15—16—17—20—27,5 mg. — III. Reihe: Ammoniumcarbonatbehandlung: 15—18—20—27,5 bis 40 mg. — IV. Reihe: Na-Ammoniumphosphatbehandlung: 19—20,5—25—37,5—51 mg. — V. Reihe: Ammoniumacetatbehandlung: 18—22,5—24—39—43 mg. — VI. Reihe: Ammoniumlactatbehandlung: 17,5—20—24—30—52 mg. — VII. Reihe: Kontrollen ohne Behandlung: 6—7—8 bis 9,5—10 mg.

an Gewicht erheblich zunehmen, und zwar maximal bei den mit Natriumdihydrophosphat (294,5%), Ammoniumchlorid bzw. Ammoniumacetat (274,6%), minimal bei den mit Ammoniumcarbonat (171,9%) und Ammoniumhydroxid (182,6%) behandelten Tieren. — Auf Grund der statistischen Rechnungsergebnisse kann die Gewichtszunahme der Nebenschilddrüsen einstimmig für spezifisch gehalten

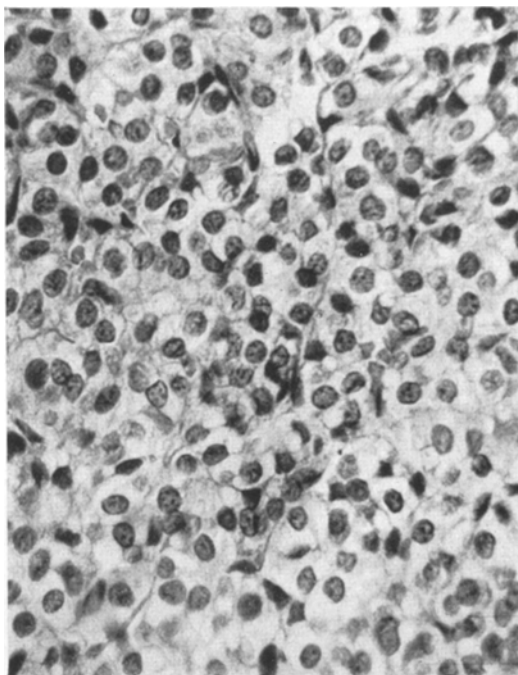


Abb. 2. Histologisches Bild der Nebenschilddrüsen bei unbehandelten Kontrollkaninchen. In überwiegender Mehrheit bilden dunkle Hauptzellen die Drüsensubstanz. Die hellen Hauptzellen sind in verhältnismäßig kleiner Zahl und von normaler Größe. — Hämatoxylin-Eosinfärbung. 1000fache Vergrößerung.

werden. — Die Gewichtszunahme ging mit einer auffallenden Vergrößerung der Nebenschilddrüsen an Volumen bzw. Dimensionen einher (Abb. 1).

Im Laufe der *histologischen Untersuchung* wurde beobachtet, daß die Gefäße der Nebenschilddrüsen bei den *unbehandelten* Kontrollen im allgemeinen mittelmäßig blutreich und mittelmäßig weit waren. Die Hauptmasse der Drüsen bildeten die sog. *dunklen Hauptzellen*, an den Drüsenrandteilen konnten zerstreut *oxyphile Zellen* vorgefunden werden (Abb. 2). — In den Nebenschilddrüsen der *behandelten* Kaninchen hingegen waren die größeren Gefäße, aber auch die Capillaren, schon nach 3monatiger Behandlung weit und blutvoll, die Hauptmasse der

Drüsen bestand aus vergrößerten und auch an Zahl vermehrten sog. *hellen Hauptzellen*. Das Plasma dieser Zelltypen war vergrößert, hell, oft befanden sich darin Vacuolen. Ihr Kern war gleichfalls groß und färbte sich hell. In mehreren solchen Zellen waren Kernteilungen zu sehen. Dunkle Hauptzellen wurden in den Nebenschilddrüsen der behandelten Tiere nur in verhältnismäßig geringer Zahl vorgefunden.

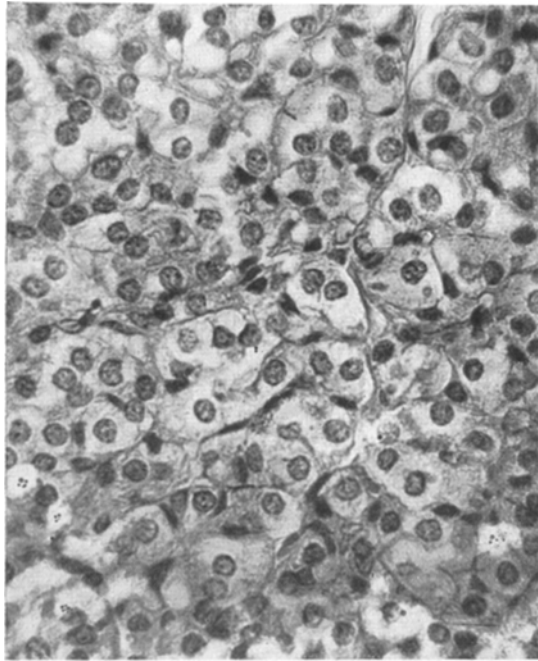


Abb. 3. Histologisches Bild der vergrößerten Nebenschilddrüsen eines 3 Monate lang mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Kaninchens. Die Drüsensubstanz ist besonders von hellen Hauptzellen mit vergrößertem Plasma gebildet. — Hämatoxylin-Eosinfärbung, 1000fache Vergrößerung.

Die oxyphilen Zellen fehlten fast vollkommen in den 3—5monatigen Fällen, in den Fällen von 16 Monaten waren sie aber schon meistens aufzufinden. Vermehrung des Bindegewebes konnte nicht einmal nach 16monatiger Behandlung in den Nebenschilddrüsen der Tiere beobachtet werden (Abb. 3).

Gleiches histologisches Bild fanden auch ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD bei Ratten, HERTZ und KRANES bei Kaninchen, HOUSSAY bei Hunden und Kaninchen nach Verabreichung wäßrigen HVL-Extraktes. Verfasser betrachten diese Erscheinungen als Folge der auf die Funktion der Nebenschilddrüsen ausgeübten stimulierenden HVL-Wirkung. Nach den Beobachtungen von HOUSSAY konnten schon 5 Tage

nach der Hypophysektomie Atrophie des Zellprotoplasmas, Verminderung der Zellen und Verschwommenheit der Zellgrenze festgestellt werden. Gleichzeitig verschwand die gleichmäßige epitheliale Struktur der Drüsen, und es bildete sich eine trabeculare, bündelartige Anordnung der Zellen aus. Solche Atrophie der Nebenschilddrüsen war besonders bei Hunden auffallend, an denen Hypophysektomie und Pankreasexstirpation gleichzeitig durchgeführt worden sind. VERNETTI beobachtete in den atrophischen Nebenschilddrüsen hypophysektomisierter Hunde auch erhebliche Vermehrung des Bindegewebes.

Im Laufe eigener Untersuchungen zeigten sich in den Nebenschilddrüsen der behandelten Kaninchen Blutreichthum, Hypertrophie und Hyperplasie, erhebliche Vermehrung der hellen Hauptzellen und Kernteilungserscheinungen. Auf Grund all dessen könnte auf die gesteigerte Funktion der infolge der verwendeten Behandlung vergrößerten Nebenschilddrüsen geschlossen werden. Darüber werden wir aber eine endgültige Meinung nur auf Grund der an den vergrößerten Nebenschilddrüsen durchgeführten Funktionsuntersuchungen äußern können.

Es ergibt sich nun die Frage, worin besteht der Funktionsmechanismus der beobachteten, behandlungsbedingten Vergrößerung der Nebenschilddrüsen. Da sich unter den 13 verabreichten Verbindungen organische und anorganische, ammoniakalische und nichtammoniakalische Verbindungen sowie Säuren und Laugen befinden, kann nicht daran gedacht werden, daß die beschriebene Vergrößerung der Nebenschilddrüsen durch die spezifische Einwirkung dieser Verbindungen bedingt werden könne. Es muß also, in betreff des Wirkungsmechanismus, nach einer gemeinsamen Ursache gesucht werden, die im Organismus unter dem Einfluß dieser Verbindungen immer auftritt.

Es ist im allgemeinen bekannt, daß die Säuren und sauren Salze das Säurebasengleichgewicht des Organismus in die saure Richtung verschieben (Acidose), weniger bekannt ist es aber, daß auch die Laugen eine Acidose verursachen können. FAZEKAS wies nach, daß  $\text{NH}_4\text{OH}$  und  $\text{NaOH}$  — trotz ihrem Laugencharakter — im Organismus eine Acidose hervorrufen. Seine Behauptungen fanden auch von VENULET, GOEBEL und TISLOWITZ, ALVALL und GEIGER sowie von HAZARD und VAILLE Bestätigung. Die gemeinsame Eigenschaft der verwendeten Verbindungen besteht also darin, daß sie das Säurebasengleichgewicht des Organismus in die acidotische Richtung verschieben. Unserer Ansicht nach wirkt die Verschiebung des Blutchemismus in die Säurerichtung reizend, entweder unmittelbar auf den HVL oder auf dem Weg über das Hypothalamuszentrum der Hypophyse auf die entsprechenden Zellen des HVL und stimuliert sie dadurch zur gesteigerten Funktion. Die gesteigerte Hypophysenfunktion ruft dann die Vergrößerung bzw. die gesteigerte Funktion der Nebenschilddrüse hervor.



Dafür spricht unser Befund, daß sich auch die Hypophyse bei solch behandelten Tieren vergrößert und die basophilen Zellen des HVL an Zahl zunehmen. Gleichfalls für die gesteigerte HVL-Funktion sprechen unsere früheren Behauptungen, daß durch die Einwirkung dieser Verbindungen bei Kaninchen Vergrößerung und gesteigerte Funktion der Nebennierenrinde, in den Eierstöcken Follikelreifung und -blutung sowie Gelbkörperbildung hervorgerufen werden.

Auf die Funktionssteigerung der Hypophyse unter acidotischem Einfluß weisen auch folgende Literaturangaben hin: JULESZ fand an infantilen Mäuseovarien Follikelreifung nach Einspritzung von Urin von Männern und Frauen an ketogener Diät. SELYE und HERLANT beobachteten, außer Hyperplasie der Nebennierenrinde, gleiche Erscheinungen nach intravenöser Einspritzung von Salzsäure. — HARRIS spritzte, in die 3. Hirnkammer von Kaninchen, eine Cuprumacetatlösung, was durch die Reizung der Hypothalamuszentren eine Ovulation auslöste. Eine chronische Acidose ist meistens bei jenen menschlichen Erkrankungen nachzuweisen, wo laut den Literaturangaben eine Vergrößerung der Nebenschilddrüsen beobachtet wurde; z. B. bei chronischen Nierenerkrankungen, Schwangerschaft, partieller oder totaler Exstirpation der Nieren usw.

TÖRNBLOM beobachtete bei Kaninchen nach Verabreichung von Natrium- und Ammoniumphosphat Vergrößerung der Nebenschilddrüsen, gleichzeitige Abnahme des Blutcalciums und hochgradige Zunahme des Blutphosphors. Die Behandlung wurde von ihm an hypophysektomisierten Tieren wiederholt, danach eine Herabsetzung des Blutcalcium- und -Phosphorgehaltes festgestellt, die Nebenschilddrüsen vergrößerten sich aber nicht. TÖRNBLOM schloß daraus, daß die Vergrößerung der Nebenschilddrüse durch die Hyperphosphatämie verursacht wurde. In anderen Versuchsserien forschte er nach, von was für Hormoneinwirkungen die Veränderung der Phosphorämie abhängt. Er führte an einer Kaninchengruppe Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenentfernung, an der anderen Schilddrüsen-, Nebenschilddrüsen- und Hypophysenexstirpation durch. Bei diesen Tieren war die Hypocalcämie und Hyperphosphatämie kleiner. Wenn aber den schilddrüsen- und nebenschilddrüsenberaubten Tieren Hypophysenextrakt verabreicht wurde, veränderte sich die Hypocalcämie nicht, die Hyperphosphatämie war aber wesentlich höher. Das weist — seiner Meinung nach — darauf hin, daß die Hypophyse die Phosphorämie verstärkt, ohne die Vermittlung der Nebenschilddrüsen in Anspruch genommen zu haben. TÖRNBLOM veranschaulicht den Einfluß der Hypophyse auf die Nebenschilddrüse mit folgendem Schema: Hypophyse—Hyperphosphatämie—Hyperfunktion der Nebenschilddrüse. Nach seiner Auffassung geschieht die Reizung der Nebenschilddrüse nicht unmittelbar durch die Hypophyse, sondern auf dem Weg über einen humoralen Faktor durch die Steigerung des Blutphosphorniveaus.

Das Ergebnis unserer eigenen Versuche scheint dieser Ansicht von TÖRNBLOM zu widersprechen, da wir außer 3 Phosphatarten noch 10 andere phosphorfreie Verbindungen verabreicht haben und danach eine Vergrößerung der Nebenschilddrüse beobachten konnten. In vorigen Untersuchungen wurde behauptet (FAZEKAS), daß der anorganische Blutphosphorgehalt bei Kaninchen durch einmalige Verabreichung einer größeren Dosis von  $\text{NH}_4\text{OH}$  und  $\text{NaOH}$  erheblich anwächst, das Serumcalcium und -chlor abnimmt, eine Hyperglykämie auftritt, die Alkalireserve des Blutserums absinkt (!) und die Konzentration des Hydro-

genions zunimmt, d. h. eine Acidose hervorgerufen wird. Eine Hyperphosphatämie kann also auch ohne Phosphorzufuhr zustande kommen. Laut unseren Erfahrungen ist der Zuwachs des anorganischen Blut-Phosphor-Gehaltes bei den infolge verschiedenster Ursachen (Vergiftungen, Erkrankungen) auftretenden acidotischen Zuständen fast immer nachzuweisen. Diese Tatsache scheint TÖRNBLOMS Auffassung zu unterstützen. Laut den ausgedehnten und gründlichen Untersuchungen von BALÓ nimmt der anorganische Phosphorgehalt des Blutserums auch im Falle des nachherigen Sauerwerden des Blutes *in vitro* erheblich zu, ohne hier durch die Hypophyse beeinflußt zu sein. Demnach kann also der Phosphorgehalt des Blutserums auch ohne Hypophyseneinwirkung ansteigen (das organisch gebundene P der roten Blutkörperchen geht in eine anorganische Bindung über und gelangt in das Blutserum). All das weist darauf hin, daß die Steigerung des Blutphosphorgehaltes als Teilerscheinung der Acidose angesehen werden kann und ihr Dasein an sich keinen Beweis außer allem Zweifel dafür bietet, als ob die Vergrößerung der Nebenschilddrüsen bzw. ihre Funktionssteigerung durch die Hyperphosphatämie bedingt wäre.

Auf Grund eigener und anderer Versuchsergebnisse kommt die Vergrößerung bzw. gesteigerte Funktion der Nebenschilddrüse — unserer Ansicht nach — so zustande, daß die durch verschiedene Ursachen bedingte Verschiebung des Blutchemismus in die Säurerichtung entweder unmittelbar oder auf dem Weg über das Hypothalamuszentrum der Hypophyse auf den HVL reizend wirkt, dieses Organ zur gesteigerten Funktion stimuliert, was dann durch die gesteigerte Bildung von Parathyreotrophormon die Vergrößerung der Nebenschilddrüsen bzw. ihre gesteigerte Funktion verursacht.

Vorliegende Untersuchungen dienen mit neuen Angaben darüber, daß das innersekretorische Drüsensystem ohne Hormondarreicherung bloß durch Zufuhr von einfachen Verbindungen auf chemischem Wege beeinflußt bzw. seine Funktion umgestellt werden kann. — Angesichts der Nebenschilddrüse kann aber Endgültiges nur auf Grund neuer Ergebnisse ausgesprochen werden. Die diesbezüglichen Untersuchungen sind im Gange und hoffentlich können Hypofunktion von Nebenschilddrüsen und auch dadurch bedingte pathologische Zustände behoben werden.

#### *Zusammenfassung.*

1. 362 Kaninchen wurden 2täglich 3—5—16 Monate hindurch organische und anorganische Ammoniak- und andere Verbindungen (0,1 bis 0,2 g/kg) verabreicht. (Die gemeinsame Eigenschaft dieser Verbindungen besteht darin, daß sie das Säurebasengleichgewicht des Organismus in die Säurerichtung verschieben.) Das Gewicht, die Größe und das histo-

logische Bild der Nebenschilddrüsen solch behandelter Kaninchen wurde mit den entsprechenden Angaben von 50 unbehandelten gleichaltrigen Kontrollkaninchen von gleicher Art und gleichem Gewicht verglichen.

2. Das minimale Gewicht der Nebenschilddrüsen bei Kontrollen betrug 6 mg, das maximale 14 mg, im Mittelwert wurden 9,2 mg vorgefunden.

3. Im Gegensatz betrug das minimale Gewicht der Nebenschilddrüsen der acidotisch behandelten Kaninchen 15—25 mg, das maximale 33—57,5 mg, im Mittelwert also 25—36,5 mg. Diese Gewichtszunahme weist, im Verhältnis zu den Kontrolltieren, im Mittelwert 15,8—27 mg, d. h. 171,9—294,5 %, auf, was laut statistischer Berechnungen eine signifikante Differenz von 5,27—12,12 bedeutet.

4. Histologisch bestand die Substanz der Nebenschilddrüsen bei den Kontrollkaninchen besonders aus *dunklen Hauptzellen*, helle Hauptzellen waren in verhältnismäßig kleiner Zahl vorhanden, an den Randteilen lagerten auch oxyphile Zellen zerstreut. In den vergrößerten Nebenschilddrüsen der *behandelten Kaninchen* hingegen war Blutreichtum festzustellen, die dunklen Hauptzellen nahmen an Zahl erheblich ab, die oxyphilen Zellen fehlten sogar oder nahmen gleichfalls an Zahl ab, die *hellen Hauptzellen* vermehrten und vergrößerten sich aber erheblich, an mehreren Stellen mit Vacuolenbildung, so daß die Hauptmasse der Drüsen von den hellen Zellen gebildet wurde.

5. Auf Grund der Vergrößerung und des histologischen Bildes der Nebenschilddrüsen kann auf ihre gesteigerte Funktion geschlossen werden. Darüber werden wir uns aber nur nach der funktionalen Untersuchung der vergrößerten Nebenschilddrüsen aussprechen können.

6. Unsere früheren Behauptungen, daß bei so behandelten Tieren Hypophysenvergrößerung, Vermehrung der basophilen Zellen des HVL, Vergrößerung und gesteigerte Funktion der Nebennierenrinde, Vergrößerung der Eierstöcke, Follikelreifung und -blutung, Corpus luteumbildung, Uterusvergrößerung und Milchsekretion hervorgerufen werden können, weisen darauf hin, daß diese Veränderungen, aber auch die Vergrößerung der Nebenschilddrüsen durch die gesteigerte Funktion des HVL bedingt werden.

7. Die gesteigerte Funktion des HVL ist, unserer Ansicht nach, nicht auf die spezifische Wirkung der verwendeten Verbindungen zurückzuführen, sondern vielmehr auf die von ihnen ausgelöste, periodische acidotische Einwirkung von mäßigem Grade.

8. Unsere Untersuchungen bieten einen neuen Beweis dafür, daß die Funktion des innersekretorischen Drüsensystems durch entsprechende Verabreichung einfacher, acidotisch wirkender Verbindungen umgestellt bzw. gesteigert werden kann. Auf Grund unserer Ergebnisse steht es zu hoffen, daß gegebenenfalls die Funktion der vermindert

funktionierenden Nebenschilddrüsen (und anderer innersekretorischen Drüsen) wiederhergestellt bzw. normal gemacht und zu gleicher Zeit die durch diese unzulängliche Funktion bedingten pathologischen Zustände behoben werden können.

### Literatur.

- ALVALL u. GEIGER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **183**, 123 (1936). — ANSELMINO, HOFFMANN u. HEROLD: Z. exper. Med. **97**, 51 (1935). — ÁRVAY: A nő endokrinológiája. Egyet. Nyomda Debrecen, 1948. — ASCHNER: Pflügers Arch. **146**, 1 (1912). — BALLEET et LAVASTINE: Revue neur. **12**, 793 (1904). — BALÓ: Pflügers Arch. **239**, 726 (1938). — CAMERON: Recent Advances in Endocrinology. Philadelphia: Blackiston Comp. 1949. — CATTANEO: Zit. bei COURNOT. — CLAUDE et BAUDOUIN: C. r. Soc. Biol. Paris **71**, 75 (1911). — COLLIP: Zit. bei COURNOT. — COURNOT: Semaine Hop. **1950**, 1658. — CUSHING: Arch. Int. Med. **51**, 487 (1933). — CUSHING and DAVIDOFF: Monogr. Rockefeller Inst. Med. Res. 1927. — ERDHEIM: Beitr. path. Anat. **33**, 158 (1903). — Virchows Arch. **281**, 297 (1931). — FAZEKAS: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **180**, 93 (1935); **184**, 587 (1937); **198**, 165 (1941). — Magy. orv. Arch. **36**, 285 (1935); **38**, 13 (1937); **40**, 256 (1939); **42**, 155 (1941). — Orv. Hetil. (ung.) **82**, 507 (1938); **90**, 777 (1949); **91**, 577 (1950); **92**, 1181 (1951). — Endokrinologie **21**, 315 (1939); **30**, 45 (1953). — Mästung durch Steigerung der Nebennierenrindenfunktion. Monogr. Acta Medica Szeged **12**, H. 2 (1949). — Magy. Nőorv. Lapja **12**, 267 (1949). — GIROUD et MARTINET: C. r. Soc. Biol. Paris **142**, 734 (1948). — Ann. d'Endocrin. **9**, 243 (1948). — HAM and HAIST: Nature (Lond.) **1939**, 835. — HARRIS: Zit. bei VERZÁR. — HAZARD et VAILLE: C. r. Soc. Biol. Paris **123**, 576 (1936). — HERLANT: Zit. bei GIROUD-MARTINET. — HERTZ and KRANES: Endocrinology **18**, 350 (1934). — HOFF: Verh. Ges. inn. Med. **1934**, 441. — HOUSSAY u. BIASOTTI: Pflügers Arch. **227**, 664 (1931). — HOUSSAY u. SAMMARTINO: Beitr. path. Anat. **93**, 405 (1934). — JOSEPHSON: Zit. bei HOUSSAY-SAMMARTINO. — JULESZ: Orvostud. Közlemények **1**, 10 (1940). — KÖSTER: Pflügers Arch. **224**, 212 (1930). — LIVON et PEYRON: Bull. Acad. Méd. Bruxelles **1911**, 67. — LLOYD: Bull. Hopkins Hosp. **45**, 1 (1929). — MANDL: Zbl. Chir. **53**, 260 (1926). — REINHARD u. CREUZFELD: Beitr. path. Anat. **56**, 465 (1913). — SELYE: Textbook of Endocrinology. Acta Endocrinologica, Univ. Montréal 1947/48. — SMITH: J. Amer. Med. Assoc. **88**, 158 (1927). — THOMPSON u. CUSHING: Zit. bei COURNOT. — TÖRNBLOM: Acta endocrinol. Suppl. **4**, 1 (1949). — VENULET, GOEBEL et TISLOWITZ: C. r. Soc. Biol. Paris **120**, 1139 (1935). — Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **186**, 218 (1937). — VERNETTI: Ormoni **1**, 737 (1939). — VERZÁR: Lehrbuch der inneren Sekretion. Liestal: Ars Medici Lüdin 1948.

Prof. Dr. J. GY. FAZEKAS, Szegedi Tudományegyetem Törvényszéki Orvostani Intézete, Kossuth Lajos-sugárút 40, Szeged (Ungarn).