

(Aus der Augenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.
Direktor: Prof. Dr. *Velhagen*.)

Tierexperimenteller Nachweis eines antiexophthalmischen Schutzstoffes ¹.

Von

Gerhard Mohnike.

Mit 4 Textabbildungen.

Die Entdeckungen der Hormone brachten Licht in Pathogenese, Pathologie und Therapie der endokrin bedingten Krankheitsbilder. Es zeigte sich aber bald, daß die Verhältnisse nie so einfach lagen, wie man anfangs annahm. Man mußte nämlich erkennen, daß meistens nicht nur eine Drüse an dem krankhaften Geschehen beteiligt war, sondern daß mehrere Drüsen mit ihren Hormonen zusammenwirkten. So wurde die Endokrinologie zu einem komplizierten Zweig der Medizin, in welchem noch viele Fragen einer Klärung harren.

Unter den endokrin bedingten Krankheitsbildern ist es neben dem Diabetes mellitus wohl der Morbus Basedow, der im Vordergrund des Interesses stand und steht.

Der vor etwa 100 Jahren geschilderte Symptomenkomplex der Merseburger Trias nennt Struma, Tachykardie und Exophthalmus. Die Genese des letzteren konnte bis heute noch nicht befriedigend geklärt werden und ebenso nicht die Frage, in welchem Zusammenhang er mit der Gesamtkrankheit stehe.

So war man sich nicht einmal darüber einig, ob Exophthalmus überhaupt regelmäßig bei Morbus Basedow vorkomme. *Zondeck* meint, es gebe Fälle, die einen Exophthalmus vermissen lassen, während *Chvostek* der Ansicht ist, Exophthalmus fehle nie, er sei nur temporär verschieden ausgeprägt.

Es gibt auch als seltenes Krankheitsbild die „Dysthyreose mit malignem Exophthalmus“, bei der also ein starker Exophthalmus ohne merkbare Schilddrüsen-symptome besteht.

Wie es nahe liegt, machte man zunächst eine Überfunktion der Schilddrüse für die Entstehung der *Basedowschen* Krankheit verantwortlich. Jedoch wies bereits *Chvostek* darauf hin, daß auch die Hypophyse an der Genese beteiligt sei. Dies erhärtete er durch pathologisch-anatomische Untersuchungen, wie auch *Berblinger* in neuerer Zeit bei Morbus Basedow Veränderungen an der Hypophyse feststellte.

Die weiter unten berichteten Forschungen ergaben, daß ein Hormon des Hypophysenvorderlappens, das sog. thyreotrope Hormon, eine Überfunktion der Schilddrüse und das Bild der *Basedowschen* Krankheit hervorrufen kann.

In diesem Zusammenhang ist die Feststellung *Faltas* von Interesse, Exophthalmus und Steigerung der Schilddrüsenfunktion könnten koordinierte Folgeerscheinungen einer gemeinsamen Ursache sein.

Justin-Besançon stellte den Satz auf, ein Überschuß von Thyroxin im Blut sei weder notwendig noch genügend, einen Exophthalmus zu erzeugen. Er spricht dagegen das thyreotrope Hormon als exophthalmuserregende Substanz an.

¹ D 9.

Im Jahre 1929 wiesen *Aron* und *Loeb* die schilddrüsenfördernde Wirkung des Hypophysenvorderlappens beim Warmblüter nach, ohne jedoch ein bestimmtes Hormon herausstellen zu können.

Es war dann ein gewaltiger Schritt weiter, als 1932 *Junckmann* und *Schöller* und *Loeser* unabhängig voneinander das thyreotrope Hormon von den übrigen Hormonen des Hypophysenvorderlappens trennen und annähernd rein darstellen konnten.

Diese Forschungen wurden weiter gefördert von *Aron*, *Anderson* und *Collip* und *Jansen* und *Loeser*. Es gelang jedoch nicht, ein Reinhormon darzustellen und die Strukturformel zu ermitteln.

Bei dem gewonnenen Extrakt handelt es sich um einen eiweißähnlichen Körper. Er wird daher durch eiweißspaltende Fermente inaktiviert und gibt die *Biuret*-Reaktion, während man keinen Niederschlag mit Essigsäure und Sulfosalicylsäure erhält. Als Trockenpulver ist das Hormonpräparat haltbar, es wird jedoch durch längeres Kochen zerstört und scheint auch luftempfindlich zu sein. Die Substanz ist löslich in Wasser, Salzlösungen, verdünnten Säuren und Basen und in wässrigen organischen Lösungsmitteln.

Histologisch wurde die Wirkung dieses Hormons auf die Schilddrüse untersucht. Die Acinuszellen zeigen eine hundertmal vermehrte Mitosezunahme. Die Zellen werden kubisch und ihr *Golgi*-Apparat hypertrophiert. Das Epithel läßt Zapfen in das Lumen vorragen. Die Vascularisierung nimmt zu, und der Kolloidgehalt der Drüse vermindert sich gleichzeitig.

Auf Grund dieser Vorgänge wird das thyreotrope Hormon standardisiert, und zwar nimmt man als Testtiere Meerschweinchen, da bei diesen die Hormongaben besonders gut wirken.

Als weitere Folgen von Hormoninjektionen werden beschrieben: Größe und Gewicht der Schilddrüse verdoppeln sich. Blutjodspiegel und Grundumsatz steigen an, während das Körpergewicht abnehmen kann. Die Leber verarmt an Glykogen. Die Kreatininausfuhr wird erhöht, die Acetonitrilresistenz nimmt zu. Die Herzfrequenz steigt. Ferner tritt Exophthalmus auf.

Diese Befunde wurden von zahlreichen Autoren bei verschiedenen warmblütigen Tierarten erhoben, so unter anderen von *Loeser* bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen, von *Riddle* und *Polhemus* bei Tauben, von *Schockaert* bei Enten, von *Loeb* und *Basset*, von *Siebert* und *Smith*, von *Junckmann* und *Schoeller*, von *Schittenhelm* und *Eisler* bei Meerschweinchen. Letztere machten auch Versuche bei Katzen, Ratten und Kaninchen.

Nach dem eben Erwähnten kann also kein Zweifel darüber bestehen, daß es sich bei dem thyreotropen Hormon um eine Substanz handelt, die Symptome hervorrufen kann, wie wir sie bei Morbus Basedow beobachten.

Von allen Autoren wird übereinstimmend darauf hingewiesen, daß es zu den genannten Erscheinungen nur bei intakter Schilddrüse kommt. Die Frage des Exophthalmus wird in diesem Zusammenhang nicht besonders erwähnt.

Marine und *Rosen* konnten aber bei thyrektomierten Tieren einen Exophthalmus hervorrufen, der noch stärker war als bei normalen Tieren. Sie sind der Meinung, daß das Hormon ein Mittelhirnzentrum anrege, welches die sympathische Innervation des Auges besorge.

In Übereinstimmung hiermit erklärt *Justin-Besançon*, das thyreotrope Hormon sei in seiner exophthalmuserzeugenden Wirkung noch stärker bei thyreopriven Tieren.

Diese Ergebnisse wären also ein Beweis für die Ansicht *Faltas* von Hyperfunktion der Schilddrüse und Exophthalmus als koordinierten Folgeerscheinungen. Demnach wäre auch die Bezeichnung thyreotropes Hormon nicht ganz korrekt, man müßte von einem thyreotropen und exophthalmuserzeugenden Hormon sprechen.

Es zeigte sich im klinischen Gebrauch wie im Tierversuch, daß die Wirkung des thyreotropen Hormons trotz weiterer Darreichung mit der Zeit nachließ.

So bemerkten *Schittenhelm* und *Eisler* nach etwa 20 Tagen ein Absinken des Blutjods zur Norm, was sie auch klinisch erhärten konnten.

Loeb, zum Teil mit *Friedman*, fand, daß Meerschweinchen nach etwa 16 Tagen auf weitere Injektionen nicht mehr ansprachen, während die Schilddrüsenveränderungen um den 30. Tag zurückgingen.

Ein Abklingen der Hormonwirkung an Grundumsatz, mikroskopischer Struktur der Schilddrüse und ähnlichem wird geschildert von *Anselmino* und *Hoffmann*, von *Smith*, von *Anderson* und *Collip*, von *Friedgood* und *Siebert* und von *Schoene*.

Loefer stellte ebenfalls das gleiche fest. Er betont auch, daß nach Aussetzen der Hormonzufuhr zu einer Zeit, wo das Hormon noch wirkt, an der Schilddrüse die Zeichen der Überfunktion zurückgehen. Es handele sich demnach um einen reversiblen Vorgang.

Marine schildert das Auftreten der Resistenz nach 30—40 Tagen.

Lee, *Teel* und *Gagnon* bestätigen ebenfalls ein Nachlassen der Hormonwirkung. Sie fanden sogar bereits nach 4—12 Tagen ein Stadium der Depression, in dem der Grundumsatz unter die Norm sank.

Diese Autoren schildern also, daß die Veränderungen der Glandula thyreoides oder der davon einwandfrei abhängigen Vorgänge wie Grundumsatz und Blutjodspiegel trotz weiterer gleichmäßiger Hormongaben nach verschiedenen Zeiten, die wohl durch die Dosierungen und Versuchsobjekte bedingt sind, zur Norm zurückkehren. Andererseits kamen diejenigen, welche sich in diesem Zusammenhang mit dem Exophthalmus befaßten, zu einem gegenteiligen Ergebnis.

Loeb und *Friedman* berichten, der Exophthalmus, den sie bei Meerschweinchen hervorgerufen hätten, sei erst nach dem Tode oder in tiefer Narkose geschwunden.

Justin-Besançon stellte ebenfalls bei Meerschweinchen Versuche an. Während der Grundumsatz zur Norm zurückkehrte, sei der Exophthalmus bestehen geblieben.

Auch *Collip* kommt zu dem gleichen Ergebnis und weist auch noch auf andere Autoren hin, ohne sie namhaft zu machen.

Es wird demnach übereinstimmend bei Dauerinjektionen ein Abklingen der Schilddrüsen Symptome, aber ein Weiterbestehen des Exophthalmus angegeben.

Nun richtete sich das Interesse naturgemäß auf die Frage, wodurch dieses Nachlassen der Wirkung des thyreotropen Hormons zu erklären sei. Hierzu stellte *Loeb* fest, eine Zunahme der zirkulierenden Schilddrüsenhormone hebe die Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf. Es käme aber nicht zur Ausbildung einer spezifisch hemmenden Substanz, denn das Serum von refraktären Tieren habe keine hemmende Wirkung. In Übereinstimmung hiermit berichten *Abelin* und *Wegelin*, eine Dämpfung der Hyperaktivität der Schilddrüse trete ein, wenn man gleichzeitig mit thyreotropem Hormon Diodotyrosin darreiche.

Marine und *Rosen* sind der Ansicht, zur Aufrechterhaltung der Basedow-Symptome seien mindestens zwei Faktoren nötig, eine relative oder absolute Insuffizienz der Schilddrüsensekretion und ein Überschuß an thyreotropem Hormon. Selbst wenn man von diesem Hormon große Dosen injiziere, könne man das Auftreten hyperthyreotischer Symptome verhindern, durch gleichzeitige Gaben von Schilddrüsen Substanz oder von Jod bei intakter Schilddrüse.

Nach *Schittenhelm* und *Eisler* wird unter nervöser Steuerung des Zwischenhirns das thyreotrope Hormon ans Blut abgegeben und beeinflußt dann die Schilddrüse. Diese ihrerseits erzeugt ein jodhaltiges Sekret, das im Zwischenhirn gespeichert wird und die von dort ausgehenden Impulse steuert. Aber die Frage, wie in diesem Zusammenhang das Nachlassen der Wirkung zugeführter Hormongaben zu erklären sei, müssen sie offen lassen.

Die bis jetzt angeführten Autoren sind also der Meinung, daß das Sekret der Glandula thyreoidea einen steuernden und hemmenden Einfluß ausübe. Jedoch erklären sie die Frage der Hemmung des thyreotropen Hormons im einzelnen nicht genauer. Hiermit befaßte sich *Loeser* näher. Er fand zunächst, daß der Organismus das thyreotrope Hormon nach Injektion nicht speichert, sondern — schneller bei normalen, langsamer bei thyrektomierten Tieren — ausscheidet.

Bei Dauerdarreichungen glaubt *Loeser* an zwei Schutzmechanismen. 1. Die Schilddrüse schränkt ihre Hormonproduktion ein. 2. Im normalen menschlichen und tierischen Blut sind hemmende Substanzen vorhanden. Diese treten vermehrt auf, wenn der Körper mit thyreotropem Hormon oder Thyroxin überschüttet wird, jedoch nur in Gegenwart der Schilddrüse. Werden die Hormondosen aber fortlaufend gesteigert, so wird dieser Schutzwall durchbrochen und es kann zu einer tödlichen Hyperthyreose kommen. Die antithyreotropen Wirkstoffe seien nicht art- aber hormonspezifisch, d. h. sie wirken nur gegen das thyreotrope Hormon und nicht gegen das Thyroxin.

In Zusammenhang hiermit konnten *Loeser* und *Eitel* und andere Autoren feststellen, daß bei verschiedenen Tieren (Ratte, Meerschweinchen, Hund, Kaninchen, Schaf, Pferd) nach 5—9 wöchiger Hormonbehandlung das Blut antithyreotrop wirksam war.

Im normalen Blut kommt, wie gesagt, die antithyreotrope Substanz ebenfalls vor, was z. B. *Scowen* und *Spence* beim Kaninchen, *Loeser* bei Mensch, Hund und Hammel, *Collip* bei Ratten fanden.

Es gelang zuerst *Romeis* und *Blum* eine antithyreotide Schutzsubstanz in der lipoidlöslichen Fraktion des Blutes darzustellen. Bei Verseifen blieb dieser Stoff, den *Blum* Katechin nannte, in den Fettsäuren.

Anselmino und *Hoffmann* stellten hiermit Versuche an und fanden als Wirkung Abnahme der Blutacetonkörper, Zunahme des Leberglykogens, Aufheben der Wirkung des thyreotropen Hormons aber auch des Thyroxins. Diese letzte Tatsache widerspricht dem, was *Loeser* bei seiner antithyreotropen Substanz festgestellt hatte.

Einen neuen Weg in der Hormonforschung beschritt *Collip* mit seiner Theorie von den Antihormonen. Er nimmt an, daß im Blut alle Hormone von Antihormonen begleitet und dadurch gepuffert seien. Es handele sich hierbei um Erscheinungen, die von den bis jetzt in der Immunitätslehre bekannten vollkommen verschieden seien.

Als erstes entdeckten *Collip* und *Anderson* das antithyreotrope Hormon. Es folgten das Antiwachtums-, das antigonadotrope und das antiketogene Hormon. Diese Forschungen blieben aber nicht unangefochten. Über die letztgenannten Hormone sind Arbeiten von *Evans*, *Smith* und *Black* zu nennen, die zu gegenteiligen Ergebnissen kamen.

Collip stützte seine Ansicht von dem Vorhandensein eines antithyreotropen Hormons auf Versuche. So gelang es ihm durch langdauernde Injektionen mit thyreotropem Hormon bei Ratten schließlich eine Senkung des Grundumsatzes unter die Norm zu erhalten. Er übertrug das Blut dieser Tiere auf unbehandelte und erhielt auch hier eine Senkung des Grundumsatzes. Ferner konnte er durch Injektion von antithyreotropem Pferdeserum bei der Ratte die Wirkung von zugeführtem thyreotropem Hormon unterdrücken und den Stoffwechsel sogar noch auf Werte senken, die denen hypophysenloser Tiere entsprachen.

Weiterhin stellte *Collip* fest, die Schilddrüsensekretion störe oder ändere die Wirkung des Antihormons nicht. Zu der *Blum*schen Substanz meint er, ihre Beziehung zum Hypophysenvorderlappen sei, wenn überhaupt vorhanden, nicht klar, und diese Substanz sei offenbar von seinem Antihormon verschieden.

Smith und *Loeb* befaßten sich kritisch mit *Collip*s antithyreotropem Hormon und meinten, es käme bei dem thyreotropen Hormon wegen seiner Verunreinigung

durch Eiweißbestandteile zur Bildung von Antikörpern, was bei krystallisiertem Hormon nicht möglich sei.

Demgegenüber ist jedoch zu bemerken, daß *Collip* die Wirksamkeit des Antiserums auch beim normalen Tier zeigen konnte und daß er diesen Effekt auch mit eiweißfreiem Extrakt erhielt.

In diesem Zusammenhang sei die parallel liegende Frage der Antifermente gestreift. Denn auch auf dem Gebiete der Enzyme glaubte man zunächst öfter Antifermente vor sich zu haben. Erfüllte man aber als unabdingbare Voraussetzung zu deren Nachweis die Forderung, Reinstenzym zu benutzen, so ließen sich sämtliche sog. Antifermente nicht bestätigen. Nur die Antiurease hielt diesen Untersuchungen stand und ist heute das einzige allgemein anerkannte Antienzym.

Hier sprechen die Zeichen dafür, daß es sich bei dem antithyreotropen Schutzstoff um ein Hormon handelt.

Seine Bildungsstätte zu finden, gelang bis jetzt noch nicht, obwohl Untersuchungen vor allem von *Loeser*, *Eitel*, *Anderson* und *Collip* vorgenommen wurden.

Zur Gewinnung und Aufbereitung der antithyreotropen Substanz wurden verschiedene Methoden ausgearbeitet, so von *Collip*, von *Loeser* und *Trikofus* und von *Harrington* und *Rowlands*. Um ein Bild von der Wirksamkeit dieses Stoffes zu gewinnen, sei erwähnt, daß nach *Loeser* 25 mg hiervon 10 MSE neutralisieren. Ferner fand *Collip*, daß je 2 cem Hammelserum während 6 Tagen gegeben, die Wirkung von je 5 MSE aufheben, die am 5. und 6. Tag verabreicht werden.

Über die chemischen Eigenschaften der antithyreotropen Substanz ist sehr wenig bekannt. *Anderson* und *Collip* berichten, die Substanz werde durch 3 Min. langes Kochen bei $p_{\text{H}} = 5$ vernichtet, bei längerem Aufheben gehe die Wirksamkeit ebenfalls verloren. Die Löslichkeit sei der des Insulins ähnlich.

Zusammengefaßt ergibt sich aus der Literatur folgendes Bild:

Das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens erzeugt einerseits eine Überfunktion der Schilddrüse mit ihren Folgezuständen, andererseits einen Exophthalmus.

Während bei Dauerinjektionen der Exophthalmus bestehen bleibt, kehren die Schilddrüsen Symptome zur Norm zurück.

Dies wird erklärt durch die Wirkung eines antithyreotropen Schutzstoffes, wobei es sich wahrscheinlich um ein echtes Antihormon im Sinne *Collips* handelt.

Im Zusammenhang hiermit ergeben sich für meine Arbeit folgende Fragen:

1. Bleibt der Exophthalmus im Tierversuch bei fortgesetzten Injektionen von thyreotropem Hormon wirklich erhalten oder zeigt sich auch hier ein Refraktärwerden der Tiere?
2. Wie liegen die Verhältnisse bei thyrektomierten Tieren?
3. Läßt sich an Hand von Transfusionen im Blut ein antiexophthalmischer Faktor nachweisen, sofern es gelingt, refraktäre Tiere zu erhalten?

Vorversuche.

Mit thyreotropem Hormon wurden bei den verschiedensten Tieren Versuche unternommen, jedoch herrscht Einstimmigkeit darüber, daß Meerschweinchen besonders leicht ansprechen. Diese Tatsache macht man sich, wie schon erwähnt, auch beim Austesten zu Nutze. Das gute

Reagieren dieser Tiere ist wohl auf den besonders niedrigen Gehalt ihres Hypophysenvorderlappens an thyreotropem Hormon zurückzuführen, den *Loeser* nachwies. Ich wählte daher Meerschweinchen als Versuchstiere aus.

Wie ich im Laufe meiner Versuche feststellen konnte, hat das Geschlecht der Tiere keinen merkbaren Einfluß auf die Hormonwirkung. Dies wird auch in der Literatur bestätigt. Man braucht also bei der Auswertung der Ergebnisse keine Rücksicht hierauf zu nehmen.

Zwischen Alter der Tiere und Reaktionslage besteht jedoch eine Beziehung (*Aron*). Es zeigt sich, daß jüngere Tiere besser ansprechen als ältere, was wohl auf größerer Labilität im Hormonhaushalt der jüngeren beruht. Ein besonderer Übergang von stärkerer zu schwächerer Hormonwirksamkeit scheint mir im 6. Lebensmonat der Meerschweinchen zu bestehen, einem Zeitpunkt, an dem die Geschlechtsreife einzutreten pflegt.

Ob beim Meerschweinchen irgendwelche konstitutionelle oder vererbare Schwankungen der Reaktionslage vorkommen, vermag ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls legte ich Gewicht darauf, in einer Versuchsgruppe immer Tiere einer Zucht zu haben.

Loeb erwähnt, die Tiere reagierten im Sommer wie im Winter in gleicher Weise. Demnach kann man die Jahreszeit zu den Versuchen beliebig wählen. Meine Untersuchungen erstreckten sich etwa über die zweite Jahreshälfte. Ich konnte ebenfalls keinen Unterschied in der Reaktionslage feststellen. Jedoch trat gegen Winter bei den Tieren eine starke Verlangsamung im Wachstum auf. Ich lasse es offen, ob das auf endogene oder exogene Faktoren zurückzuführen ist. Es könnte demnach auch ein quantitativer Unterschied in der Hormonwirkung bestehen, was sich vielleicht durch sehr subtile Untersuchungsmethoden beweisen ließe. Für die Auswertung meiner Ergebnisse fällt dies, wie gesagt, nicht ins Gewicht.

Bei der Ernährung der Meerschweinchen wurde von einer besonderen drüsenruhigstellenden Kostform (*Paal* und *Krayer*) abgesehen. Es wurde auf ein gleichmäßiges und quantitativ und qualitativ ausreichendes Futter Wert gelegt. Denn irgendwelche Ernährungsstörungen oder Hypovitaminosen hätten die Reaktionslage der Tiere ändern können.

Es erwies sich als wichtig, die Tiere, die in verschiedenen Versuchen standen, in getrennten Ställen unterzubringen. Ich hatte nämlich bei einem anfänglichen Versuch gespritzte und unbehandelte Tiere im gleichen Stall. Am Tage nach Injektion der einen Tiere zeigten einige unbehandelte einen gewissen geringen Exophthalmus. Ich erkläre mir dies dadurch, daß die Meerschweinchen Gegenstände, die mit dem Urin der gespritzten Tiere getränkt waren, fraßen. *Loeb* erwähnt ebenfalls eine, wenn auch schwache, Wirkung bei oraler Zufuhr des Hormons. Da dieses Problem nicht im Rahmen meiner Arbeit lag, wollte ich diese immerhin doch

recht interessante Tatsache nur noch durch einige derartige Versuche und auch durch orale Hormonzufuhr mittels Pipette erhärten. Ich fand jedoch keine sicher eindeutigen Ergebnisse. Jedenfalls erscheinen mir diese Befunde erwähnenswert, zumal sie auch, wie gesagt, für die Versuchsbedingungen höchstwahrscheinlich von Bedeutung sind und von mir beachtet wurden.

Aus dem eben Gesagten geht hervor, was in Frage kam, um primäre Fehlerquellen von seiten der Tiere auszuschalten.

Die Frage, wie der zu erzeugende Exophthalmus festzustellen sei, verdient ebenfalls genauerer Beachtung. Die Amerikaner stellen das Auftreten eines Exophthalmus nur nach dem Aspekt fest. *Hampel* wies bereits auf die Ungenauigkeit dieser Beurteilung hin. Die Methode der Amerikaner besteht darin, aus einer Schar von Tieren, die sich aus behandelten und unbehandelten zusammensetzt, die Tiere mit Exophthalmus herauszusuchen zu lassen. Auch ich wiederholte diesen Versuch und es gelang mir immer, die gespritzten Tiere anzugeben. Der Exophthalmus bei Meerschweinchen läßt sich also inspektorisch feststellen. Ich veröffentliche hier zwei Bilder (Abb. 1 und 2) von einem gespritzten und einem unbehandelten Tier, die beide vorher den gleichen Augenabstand aufwiesen. Daß aber diese Methode ungenau ist und in keiner Weise zuläßt, Quantitatives über den Verlauf eines Exophthalmus auszusagen, liegt auf der Hand, zumal die Weite der Lidspalte noch besonders interferiert.

Ich wendete die von *Hampel* angegebene Meßmethode an. Diese ist gegründet auf der vollkommenen parietalen Lage des Meerschweinchenauges. Daher muß sich eine Protrusio bulbi als Zunahme des Augenabstandes zeigen. Dies läßt sich messend verfolgen mit einer Schublehre oder mit einem Tasterzirkel. Ein solcher wurde von mir benutzt.

Zur Messung müssen die Spitzen der beiden Branchen genau auf den Hornhautscheiteln aufgelegt werden. Um diese Lage feststellen zu können, ist günstige Beleuchtung unerläßlich. Am besten erwies sich indirektes Tageslicht. Es wurde aber auch nicht zu grelles künstliches Licht von oben mit Erfolg benutzt.

Die Tiere, deren Augen natürlich vorher durch eine 1%ige Pantocainlösung anästhetisiert werden, halten in der Regel bei der Messung still, wenn sie schon etwas an den Vorgang gewöhnt sind. Eine Reihe von Vormessungen ist also schon aus diesem Grunde angezeigt.

Der Stand des Hornhautscheitels läßt sich dann schlecht ermitteln, wenn noch verhältnismäßig viel Anaestheticum auf der Cornea vorhanden ist. Dies wird am besten dadurch vermieden, daß man den Tieren zwischen Einträufeln und Messen genug Zeit läßt, ihre Cornea durch Zwinkern und ähnliches wieder weitgehend zu reinigen.

Da der Tasterzirkel ein Präzisionsinstrument mit Nonius sein muß, wird er durch Drehen an einer Schraube eingestellt. Dies hat den großen Nachteil, daß man den Augenblick des Berührens mit der Hornhaut

nicht fühlt. Ich hielt es daher besonders in Fällen, wo ein Exophthalmus zu messen war, für angezeigt, immer so lange zu schrauben, bis eine kleine Impression der Hornhaut sichtbar wurde.



Abb. 1.

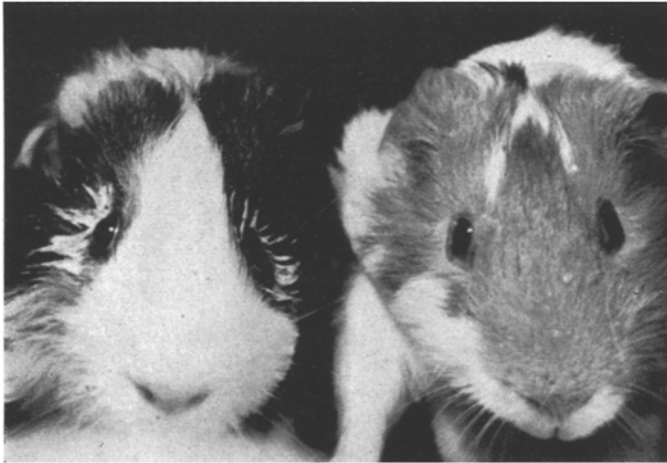


Abb. 2.

Abb. 1 und 2. Aufnahme eines behandelten und eines unbehandelten Meerschweinchens. Beide hatten vorher den gleichen Augenabstand.

Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist, daß sie sich bei sorgfältiger Ausführung sehr zeitraubend gestaltet.

Für Massenversuche dürfte es sich empfehlen, ein Spezialmeßgerät anzufertigen. Es wäre ein Instrument brauchbar, bei dem wenigstens

eine Branche ziemlich schwerelos sein müßte, die unter Leitung der Hand an den Hornhautscheitel geführt werden könnte. Durch eine entsprechende Hebellänge auf der anderen Seite des Drehpunktes müßte hier auf einer Skala der Wert gleich abzulesen sein. Vielleicht wäre auch ein Instrument zu konstruieren, bei dem der Augenblick der Berührung elektrisch registriert würde. Immerhin gelang es mir im Laufe von vielen hundert Tagesleermessungen, die sich wiederum aus einer Reihe von Einzelmessungen zusammensetzten, die Meßfehlerbreite unter 0,3 mm herabzudrücken, so daß diese Methode geeignet erscheint, jede Protrusio bulbi zu messen. Es galt nunmehr mit diesem Rüstzeug weitere Voraussetzungen für die Durchführung der Hauptversuche zu schaffen.

Alle Autoren berichten Verschiedenes darüber, wieviel thyreotropes Hormon injiziert werden muß, und wie groß dann die Latenzzeit bis zum Auftreten einer Wirkung ist. Ich nehme daher Abstand, diese Literatur im einzelnen anzuführen. Die Ursache für diese abweichenden Ergebnisse dürfte in der schon erwähnten Verschiedenheit der Präparate und Versuchstiere begründet sein.

Über die Maßzahlen des zu erwartenden Exophthalmus liegen, abgesehen von denen *Hampels*, überhaupt keine Angaben vor. Dieser fand 1000 MSE als Mindestdosis zum Auslösen eines meßbaren Exophthalmus (Augenabstandszunahme um 1 mm).

Ich benutzte zu den Injektionen, die ich den Tieren unter die Bauchhaut beibrachte, als Präparat des thyreotropen Hormons das Pretiron der Firma Schering. Zunächst mußte ich die Hormonmenge ermitteln, die eine deutlich meßbare Protrusio bulbi hervorruft, und mir ein Bild von dem Ablauf eines solchen Exophthalmus machen. Bei 14 6 Monate alten Meerschweinchen spritzte ich je 500 MSE unter die Bauchhaut. Alle Tiere zeigten nahezu übereinstimmend das gleiche Verhalten ihres Augenabstands, wie ich es in Abb. 4,I kurvenmäßig dargestellt habe.

Am Tage nach der Injektion hatte der Augenabstand im Durchschnitt um 1,39 mm zugenommen. Am 2. Tag bestand nur noch eine Erhöhung um 1,03 mm. Zwischen dem 4. und 5. Tag wurden die Ausgangswerte wieder erreicht. Nun folgte eine Periode von etwa 4 Tagen, in der die Werte unter der Norm lagen. Dann stellte sich wieder der vorherige Zustand ein.

Bei 7 3 Monate alten Meerschweinchen spritzte ich nur 250 MSE. Die gefundenen Zahlenverhältnisse waren ähnlich wie bei den älteren Tieren. Die durchschnittliche Zunahme des Augenabstandes betrug am 1. Tag 1,11 mm und am 2. Tag 1,01 mm. Es folgte dann wie bei den älteren Tieren ein Absinken bis unter die Ausgangswerte und dann langsam wieder Eintreten des Ruhezustandes. So ließ sich ein ganz einheitlicher Befund messend erheben. Da der Augenabstand über 1 mm zunahm, war der Exophthalmus nach der ermittelten Meßfehlerbreite unzweifelhaft.

Besonders interessant im Kurvenverlauf war die Phase mit den unternormalen Werten, die schon irgendwelche Abwehrreaktionen der Tiere vermuten ließ. Es ist selbstverständlich, daß ein solches quantitatives Verfolgen des Exophthalmus durch bloße Inspektion unmöglich ist, wiewohl natürlich Auftreten und Verschwinden eines Exophthalmus deutlich sichtbar war. Im übrigen sei noch erwähnt, daß die Weite der Lidspalte länger als die Protrusio bulbi bestehen zu bleiben pflegte. Außerdem ist der Befund noch erwähnenswert, daß die Augen bei demselben Tier nicht gleichmäßig reagieren müssen. So konnte ein Auge schon keinen exophthalmischen Eindruck mehr machen, während das andere noch stark hervortrat.

Allgemeinerscheinungen, die sich als Folge der Hormongaben hätten einstellen können, wurden in keinem Fall beobachtet.

Die zugeführte Hormonmenge von 250 bzw. 500 MSE war erheblich geringer als die *Hampelsche* von 1000 MSE. Immerhin ist sie noch sehr groß, wenn man bedenkt, daß 1 MSE nach den histologischen Veränderungen ausgetestet wird, die sie an der Meerschweinchenschilddrüse hervorruft. Trotzdem glaubte ich keine niedrigere Dosierung wählen zu dürfen, um die Versuche klar und eindeutig zu gestalten.

Zusammenfassend sei gesagt, daß bei 6 Monate alten Meerschweinchen 500 MSE und bei 3 Monate alten Tieren 250 MSE instande sind, einen vorübergehenden Exophthalmus hervorzurufen, der deutlich meßbar in jedem Fall den gleichen Verlauf zeigt.

Es sollte im Hauptversuch geprüft werden, welche Wirkung das Blut eventuell refraktär gewordener Tiere auf das Zustandekommen eines Exophthalmus bei anderen Tieren ausübt. Daher mußte geklärt werden, ob eine Übertragung von normalem Blut etwa durch Eiweißreaktionen bereits die Wirkung des thyreotropen Hormons aufheben könnte. Das Blut hierzu gewann ich durch kardiale Punktion unbehandelter Tiere. Aus technischen Gründen mußte das Blut etwas mit Natrium citricum verdünnt werden. Ich spritzte dann anderen Meerschweinchen etwa 2 ccm hiervon unter die Bauchhaut und anschließend die passende Menge thyreotropes Hormon. Übereinstimmend mit *Loeser* und anderen Autoren konnte ich feststellen, daß Normalblut von Meerschweinchen keine hemmende Wirkung auf das thyreotrope Hormon hat. Denn die gewonnenen Kurven glichen denen bei normalem Exophthalmus vollkommen.

Auf Grund dieser in den Vorversuchen erzielten Ergebnisse konnte ich zu den Hauptversuchen übergehen.

Hauptversuche.

Einteilung:

1. Dauerinjektionen bei normalen Tieren.
2. Dauerinjektionen bei thyrektomierten Tieren.

3. Blutübertragung von refraktären normalen Tieren auf unbehandelte mit anschließender Hormongabe.

4. Blutübertragung von refraktären thyrektomierten Tieren auf unbehandelte normale mit anschließender Hormoninjektion.

5. Blutübertragung von refraktären Tieren auf unbehandelte ohne anschließende Hormongabe.

1. Dauerinjektionen bei normalen Tieren.

Ich begann bei 9 etwa 6 Monate alten Meerschweinchen nach 14tägigen Vormessungen, in denen sich die Augenabstandswerte als ziemlich konstant erwiesen hatten mit der Injektion von 500 MSE jeden 2. Tag.

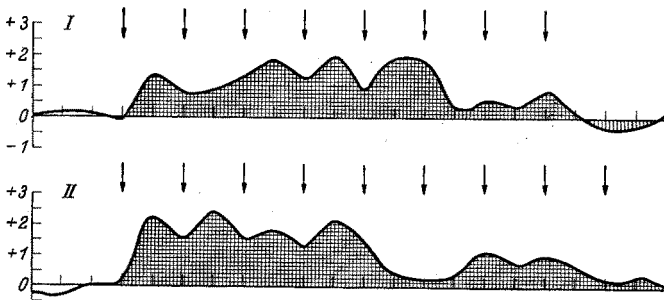


Abb. 3. Kurve I. Dauerinjektionen bei einem normalen Tier. Kurve II. Dauerinjektionen bei einem thyrektomierten Tier. Ordinate: Augenabstand, o der Durchschnittswert vor der Behandlung. Abszisse: Zeit, 1 Teilstrich 1 Tag. Die gemessenen Werte sind durch einen freien Kurvenzug verbunden. Der schraffierte Anteil der Kurve bezeichnet unternormale Werte des Augenabstandes. Jeder Pfeil entspricht einer Injektion von 500 MSE.

Wie bei den Vorversuchen waren auch hier die gewonnenen Kurven der Augenabstandswerte sich so weitgehend ähnlich, daß ich nur eine Kurve veröffentliche (Abb. 3,I.).

Am 1. und 2. Tag nach Behandlungsbeginn nahm die Kurve natürlich den gleichen Verlauf wie schon unter den Vorversuchen beschrieben. Dann zeigte sich nach der nächsten Hormongabe ein erneuter Anstieg, dem wieder eine Remission am übernächsten Tag folgte. Dieser Art war der Verlauf der Kurve weiterhin gewellt. Im ganzen zeigten die Werte steigende Tendenz bis zu einem Maximum, das etwa am 8. Tag erreicht wurde. Hier betrug die durchschnittliche Steigerung des Augenabstandes 2,33 mm. Der höchste überhaupt gefundene Wert war 2,9 mm. Von diesem Maximum senkte sich die Kurve meist rasch. Es trat aber nun in der Regel nach einer Phase niedriger Werte nochmals ein erneuter nicht zu steiler Anstieg ein. Dann erreichte die Kurve sich senkend etwa nach der 8. Injektion, d. h. also um den 16. Tag, wieder den Ausgangswert. Bei einigen Tieren dauerte es etwas länger. Jedoch brauchte der langwierigste Fall nicht mehr als 10 Injektionen, also 20 Tage. Wurde nun die Behandlung abgesetzt, so schloß sich eine 4tägige Phase mit unter-

normalen Werten des Augenabstandes an. Es ließ sich demnach verfolgen, wie sich ein Exophthalmus herausbildete, unter undulierenden Schwankungen sein Maximum erreichte und wieder zurückging. Dies ließ sich auch ganz gut durch Betrachten feststellen, jedoch konnte hier die Weite der Lidspalte leicht eine längere Dauer des Exophthalmus vortäuschen. Das Allgemeinbefinden der Tiere verlief etwa parallel den Augenerscheinungen. Es trat Freßunlust und deutlicher Verlust an Körpersubstanz auf. Waren die Augensymptome abgeklungen, so befanden die Tiere sich wieder wohl.

Die histologische Untersuchung einer Schilddrüse bei bestehendem Exophthalmus und einer anderen zu Beginn der refraktären Phase ergab in beiden Fällen das typische Bild einer Hyperthyreose.

Bei einigen Meerschweinchen ließ ich eine Pause in der Behandlung eintreten. Wenn ich dann nach wenigen Tagen erneut thyreotropes Hormon spritzte, so brauchte ich bis zum Refraktärwerden fast so lange wie bei überhaupt noch nicht behandelten Tieren. Dies spricht dafür, daß der Schutzmechanismus ein sehr labiler sein muß.

Wurden refraktäre Tiere punktiert, um Blut für die später zu erwähnenden Versuche zu gewinnen, so war dies Verhalten noch ausgeprägter. Bei einem Tier, dem ich kurz hintereinander in zwei Punktionen verhältnismäßig viel Blut entnahm, entwickelte sich anschließend — natürlich bei weiteren Hormongaben — ein geradezu grotesk aussehender Exophthalmus, bei dem die Werte zwischen 3 und 4 mm lagen und der über einen Monat anhielt. Demnach scheint das Blut für die Schutzfunktion von Wichtigkeit.

Aus dieser Versuchsgruppe geht Folgendes hervor: Bei Dauerinjektionen entsteht ein Exophthalmus, der nach etwa 8 Tagen sein Maximum erreicht und zwischen dem 16. und 18. Tag wieder verschwindet. Die Tiere sind also im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Autoren auch in Bezug auf den Exophthalmus gegen das thyreotrope Hormon refraktär geworden. Es muß eine antiexophthalmische Schutzfunktion bestehen, die sehr labil ist und die an das Blut gebunden zu sein scheint.

2. Dauerinjektionen bei thyrektomierten Tieren.

Zu dieser Versuchsgruppe wählte ich 4 Meerschweinchen von etwa 9 Monaten aus. Dieses Alter erschien mir nötig, da Anforderungen an die Widerstandskraft der Tiere gestellt werden mußten.

Nach 14tägigen Vormessungen wurden die Tiere thyrektomiert. Bei der Operation war es wichtig, sämtliche Schilddrüsensubstanz zu entfernen, d. h. auch das umliegende Gewebe wurde mit herausgenommen.

Die Meerschweinchen erhielten nach der Operation die gleiche Ernährung wie vorher. Da aber die Nebenschilddrüsen mitentfernt waren, mußte hier eine Substitutionstherapie durchgeführt werden. Als Ersatz für das Parathormon verwandte ich das von *Holtz* entdeckte Präparat

AT₁₀. Es handelt sich hierbei um das Dijodtachysterin, ein Zwischenprodukt der Ergosterinbestrahlung. Von diesem Stoff führte ich den Tieren jeden 2. Tag mittels Pipette einige Tropfen oral zu. Es kam dann auch zu keinen aparathyreotischen Zustandsbildern.

Während einer weiteren Woche verfolgte ich den Augenabstand dieser Tiere und fand, daß die Werte konstant blieben. Nun begann ich mit der Behandlung in der gleichen Dosierung wie in Versuchsgruppe I, ich spritzte also jeden 2. Tag 500 MSE. Bei kurvenmäßiger Aufzeichnung der gefundenen Augenabstandswerte ergab sich auch hier bei allen Tieren ein gleichartiges Bild (Abb. 3,II).

Bei Vergleich mit der Kurve normaler Tiere erkennt man eine weitgehende Ähnlichkeit. Im einzelnen ist Folgendes zu bemerken: Zwei Tiere reagierten zunächst etwas langsamer auf die Hormongaben, was ich mir mit dem Alter der Tiere erkläre. Das Maximum aller Kurven trat bereits um den 5. Tag auf. Die durchschnittliche Augenabstandszunahme betrug dann 2,25 mm, der höchste Wert 2,5 mm. Nun senkte sich die Kurve undulierend und erreichte den Ausgangswert bei einem Tier nach 6 Injektionen (12. Tag), bei einem nach 7 Injektionen (14. Tag), bei dem dritten nach 9 Injektionen (18. Tag), während bei dem letzten Tier noch nach 10 Spritzen, also am 20. Tag, eine Erhöhung der Meßwerte bestand.

Inspektorisch zeigte sich ein stärker ausgeprägter Exophthalmus als in Versuchsgruppe I. Er war nicht nur durch eine weite Lidspalte vorgetauscht, sondern es bestand eine deutlich erkennbare Protrusio bulbi. Dieser exophthalmische Eindruck bestand auch noch zu einem Zeitpunkt, als zahlenmäßig der Ausgangswert wieder erreicht war. So herrschte hier ohne Zweifel eine gewisse Unstimmigkeit zwischen den Meßwerten und dem Augenscheinsbefund. Bald nach Beginn der Hormonbehandlung boten die Tiere schwere Allgemeinerscheinungen. Ihr Körpergewicht wurde so stark reduziert, daß man von Kachexie sprechen konnte.

Damit ist auch der Widerspruch zwischen dem inspektorischen und gemessenen Befund geklärt. Von der allgemeinen Verminderung der Körpersubstanz wurde auch das orbitale und periorbitale Gewebe betroffen. Die Bulbi sanken daher mit ein, so daß die trotzdem bestehende und noch gut sichtbare Protrusio nicht mehr meßbar war. So war ich zunächst immer wieder erstaunt, bei Tieren, die dem Augenschein nach zweifellos einen Exophthalmus hatten, nur mäßig oder gar nicht mehr erhöhte Werte zu finden.

Der Ablauf des Geschehens war also folgender: Zunächst befanden die Tiere sich noch wohl und es entwickelte sich auf Hormongaben hin ein deutlich sichtbarer und meßbarer Exophthalmus. Obwohl es sich um ältere Tiere als in Versuchsgruppe I handelte, ergab sich eine stärkere Neigung zu höheren Werten, was sich in einem Maximum bereits am 5. Tag äußerte. Dann entwickelte sich die allgemeine Kachexie.

Die Bulbi sanken langsam ein, und trotz Weiterbestehen des Exophthalmus erniedrigten sich die Augenabstandswerte. Die Meßmethode ließ mich also hier in der Exophthalmusbestimmung im Stich, da sie nur einfach die Augenabstände angibt. Die gute Erkennbarkeit des Exophthalmus verlor sich mit der Zeit, so daß anzunehmen ist, daß auch hier eine antiexophthalmische Schutzfunktion vorlag. Diese schien jedoch sich langsamer auszubilden und nicht so total zu sein als bei normalen Tieren. Eine weitere Klärung konnte nur der Übertragungsversuch bringen.

Versuchsgruppe 2 ergibt also: Bei thyrektomierten Tieren bildet sich unter Dauerinjektionen ein stärker ausgeprägter und langsamer verschwindender Exophthalmus heraus als bei normalen Tieren. Eine Schwierigkeit der Beurteilung liegt im Versagen der Meßmethode. Auch hier scheint eine antiexophthalmische Schutzfunktion vorzuliegen.

3. Blutübertragung von refraktären normalen Tieren auf unbehandelte mit anschließender Hormongabe.

Die vorangehenden Versuche ließen eine im Blut auftretende antiexophthalmische Schutzsubstanz vermuten. Dies mußte nun dadurch erhärtet werden, daß man Blut von refraktären Tieren unbehandelten injizierte und dann nach der passenden Hormongabe beobachtete, welchen Verlauf die Augenabstandswerte nahmen.

Wie ich schon eingangs erwähnte, wählte ich die Hormondosen ziemlich hoch, um die Versuche eindeutig zu gestalten.

Andererseits waren der zu injizierenden Blutmenge Grenzen gesetzt. Ich verwandte einheitlich 2 ccm etwas mit Natrium citricum verdünntes Blut. Eine größere Blutmenge wollte ich den Versuchstieren nicht zuführen. Andererseits bedeutete ja auch die Punktion von 2 ccm Blut für ein Meerschweinchen einen starken Verlust. Da die Tiere nach der Punktion meist wieder lange bis zum Eintreten eines neuen refraktären Stadiums brauchten und ich andererseits viel Blut benötigte, um die genügende Zahl Versuche vornehmen zu können, tötete ich später die refraktären Tiere und suchte möglichst ihre ganze Blutmenge zu gewinnen. In günstigen Fällen bekam ich so etwa 25 ccm.

Zur Versuchsausführung sei noch bemerkt, daß ich das Blut den unbehandelten Meerschweinchen möglichst sofort nach der Punktion unter die Bauchhaut spritzte und dann anschließend die passende Hormonmenge (500 bzw. 250 MSE).

Da die Ergebnisse dieser Versuche wichtig sind, veröffentliche ich in einer Tabelle (Tabelle 1) die Meßwerte der Zunahme bzw. Abnahme des Augenabstandes am 1. und 2. Tag nach der Behandlung.

Abteilung 1. Es handelte sich um 2 6 Monate alte Tiere. Nach der oben beschriebenen Behandlung bildete sich bei einem Tier eine geringe Protrusio bulbi aus, die etwa die Hälfte des Testexophthalmus betrug.

Tabelle 1. Versuchsgruppe III.

Abteilung	Tier	1. Tag	2. Tag	Abteilung	Tier	1. Tag	2. Tag
1	1	-0,5	-0,6	6	21	-0,7	-0,3
	2	+0,5	+0,5		22	0	-0,2
2	3	0	+0,3	7	23	0	+0,1
	4	+0,7	+0,2		24	+1	+0,7
	5	+0,5	+0,8		25	+0,3	0
	6	+1,1	+0,9		26	+0,4	-0,4
3	7	+0,5	+0,3	8	27	+0,5	+0,3
	8	-0,2	-0,5		28	+0,4	+0,4
4	9	-0,5	-0,1		29	-0,7	-0,2
	10	-0,2	-0,5	30	-0,4	-0,3	
	11	0	+0,1	31	+0,5	+1	
	12	-0,3	-0,8	9	32	+0,4	+0,3
	13	-0,7	+0,3		33	+0,4	-0,2
	14	+0,2	+0,5		34	+0,7	-0,1
5	15	-0,1	+0,1	35	+0,3	-0,2	
	16	+0,4	+0,5	10	36	+0,7	-0,2
	17	+0,6	+0,7		37	-0,5	-0,5
	18	+1	0				
	19	+0,9	+0,2				
	20	+1,2	+1,1				

Die Maßzahlen geben die Augenabstandswerte am 1. und 2. Tag nach Behandlung wieder. Die Zahlen sind bezogen auf den normalen Augenabstand der betreffenden Tiere.

Nach 6 Tagen spritzte ich nochmals 500 MSE, die nun einen normalen Exophthalmus hervorriefen. Das andere Tier entwickelte Werte, die sogar um 0,5 mm niedriger lagen als die Norm. Nach 3 Tagen trat wieder der Ausgleich ein. Nach 14 Tagen spritzte ich die übliche Hormondosis, mit der ich auch hier einen regulären Exophthalmus auslösen konnte.

Abteilung 2. In den nun folgenden Abteilungen standen mir Tiere von 3 Monaten zur Verfügung. Abteilung 2 umfaßte 4 Tiere. Bei einem Tier blieb eine Protrusio bulbi vollkommen aus, während sie bei zwei weiteren sehr abgeschwächt auftrat. Bei diesen Meerschweinchen folgte anschließend eine Phase mit stark negativen Werten. Das letzte Tier entwickelte einen fast normalen Exophthalmus.

Abteilung 3. Hatte ich in Abteilung 1 und 2 das Blut immer von verschiedenen Spendern genommen, so wählte ich nunmehr für sämtliche Tiere jeder Abteilung die gleichen Blutspender. Die beiden Meerschweinchen der Abteilung 3 lieferten in einem Fall eine eben angedeutete Protrusio, im anderen sogar negative Werte. Der Augenabstand lag auch an den folgenden Tagen noch etwas unter dem normalen. Die Tiere reagierten 6 Tage nach Versuchsbeginn wieder gut auf eine erneute Hormoninjektion.

Abteilung 4. Sie umfaßt 6 Meerschweinchen. In keinem Fall kam eine Protrusio zustande, im Gegenteil tangierten fast sämtliche Werte

nach dem Negativen. Diese Abteilung lieferte also besonders eindeutige Ergebnisse.

Abteilung 5. Unter den 6 Tieren dieser Abteilung trat in einem Fall ein ausgesprochener Exophthalmus auf. In zwei weiteren Fällen lagen die Werte zwar am ersten Tag recht hoch, kehrten aber bereits am zweiten Tag zur Norm zurück. Zwei andere Meerschweinchen zeigten eine Protrusio bulbi mit Werten, die der Hälfte eines regelrechten Exophthalmus entsprachen, während bei dem letzten Tier der Augenabstand konstant blieb.

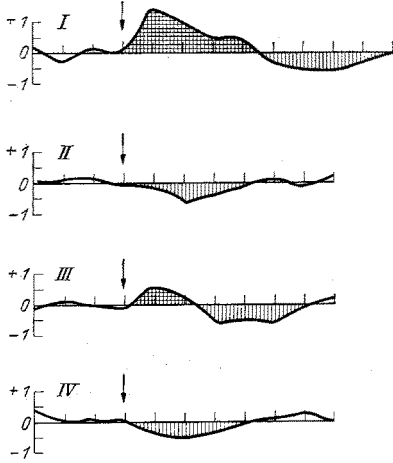


Abb. 4. Kurve I. Einmalige Injektion von 500 MSE bei einem etwa 6 Monate alten Tier. (Der Pfeil entspricht der Injektion.) Kurve II. Injektion von 2 ccm Blut eines refraktären Tieres mit anschließender Injektion von 250 MSE bei einem etwa 3 Monate alten Tier. Kurve III. Der gleiche Versuch mit einem anderen Tier. Kurve IV. Injektion von 2 ccm Blut eines refraktären Tieres bei einem unbehandelten 3 Monate alten Tier. Sonstige Erklärung siehe Abb. 3.

Positiven, senkte sich aber rasch wieder. Zwei weitere Versuchstiere erlitten von vorneherein eine ausgesprochene Augenabstandsverminderung. Bei dem letzten Meerschweinchen bildete sich verspätet am 2. Tag eine starke Protrusio aus.

Auch der Blutspender dieser Abteilung zeigte noch einen gewissen Restexophthalmus.

Abteilung 9. Bei sämtlichen 4 Tieren nahm der Augenabstand am Tag nach der Behandlung mäßig zu, um sich aber rasch wieder zu senken, in 3 Fällen sogar bis ins Negative.

Abteilung 10. Von den beiden Meerschweinchen dieser Abteilung tangierte das eine am Tag nach der Behandlung um 0,7 mm nach dem Positiven, das andere ließ dagegen eine Senkung um 0,5 mm feststellen. In der üblichen Weise trat der Ausgleich ein.

Abteilung 6. Die beiden Versuche dieser Abteilung ergaben am 1. Tag keine Veränderung des Augenabstandes, bzw. die starke Verminderung um 0,7 mm. Am 2. Tag lagen beide Werte im Negativen.

Abteilung 7. Es wurden 4 Meerschweinchen behandelt. Bei einem Tier war keine Wirkung des Blutes festzustellen. Bei zwei Fällen trat eine geringe Schwankung nach dem Positiven hin auf, während ein Fall Konstanz der Augenwerte ergab. Bei dieser Versuchsgruppe sei noch besonders erwähnt, daß der Blutspender selbst noch einen erhöhten Augenabstand besaß.

Abteilung 8. Dieser Abteilung gehörten 5 Meerschweinchen an. Bei zwei Exemplaren schwankte der Augenabstand etwas nach dem

Als zwei charakteristische Kurven veröffentliche ich eine mit Senkung der Augenabstandswerte unter die Norm (Abb. 4,II) und eine mit Werten, die etwa der Hälfte eines regulären Exophthalmus entsprechen (Abb. 4,III).

Die Ergebnisse lassen sich nicht so gut vereinheitlichen, da zu jeder Gruppe ein anderer Blutspender verwandt wurde und man über die Stärke des antiexophthalmischen Schutzes schwer quantitative Angaben machen kann. Der Augenabstand war bei sämtlichen Blutspendern zur Norm zurückgekehrt, mit den zwei schon erwähnten Ausnahmen, deren Blut sich aber als gut wirksam erwies. Man kann feststellen, daß kein Blutspender versagt hat.

Berücksichtigt man, daß einfache Hormonzufuhr in jedem Fall einen ganz einheitlichen Exophthalmus hervorruft, so sind die Ergebnisse dieser Versuchsgruppe doch eindeutig.

Unter den 37 Tieren ließ sich nur in 3 Fällen das Auftreten eines Exophthalmus nicht verhindern. Es handelt sich eben um keine Reagensglasversuche, sondern um Vorgänge im lebenden Organismus.

Bei 19 Tieren war zwar ein Schwanken des Augenabstandes nach dem Positiven hin festzustellen, es entstand aber in keiner Weise ein regelrechter Exophthalmus. Bei 5 Versuchstieren blieb der Augenabstand unverändert, während sogar in 10 Fällen eine oft erhebliche Senkung auftrat.

Es ergibt sich also, daß durch Übertragen von 2 ccm Blut normaler refraktärer Tiere bei anderen, denen noch thyreotropes Hormon gespritzt wird, das Auftreten eines Exophthalmus verhindert werden kann. Im Blut der refraktären Tiere muß demnach eine antiexophthalmische Substanz vorhanden sein. Diese scheint jedoch, wie Stichproben erwiesen, nicht lange wirksam zu bleiben.

4. Blutübertragung von refraktären thyrektomierten Tieren auf unbehandelte normale mit anschließender Hormoninjektion.

Die Versuche dieser Gruppe, deren Tiere sämtlich 3 Monate alt waren, wurden wie in der vorigen ausgeführt (Tabelle 2).

Tabelle 2. Versuchsgruppe IV.

Abteilung	Tier	1. Tag	2. Tag	Abteilung	Tier	1. Tag	2. Tag
1	1	+ 1,5	+ 0,8	4	12	- 0,2	+ 0,2
	2	+ 0,6	+ 0,7		13	- 0,1	+ 0,6
2	3	+ 0,5	+ 0,5		14	+ 1	- 0,1
	4	+ 0,9	+ 1,1	15	- 0,5	- 0,1	
3	5	+ 0,5	+ 0,3	5	16	- 0,2	- 0,1
	6	+ 0,1	- 0,1		17	- 0,4	- 0,1
	7	+ 0,9	+ 0,3		18	+ 0,8	- 0,8
	8	+ 0,2	+ 0,2		19	- 0,6	+ 0,1
	9	+ 0,9	+ 0,3		20	- 0,6	- 0,2
	10	+ 0,4	+ 0,3		21	- 0,7	0,3
	11	+ 0,6	0				

Abteilung 1. Von den beiden Tieren dieser Abteilung zeigte das eine einen regelrechten Exophthalmus, während sich beim anderen die Protrusio nur bis zur Hälfte ausbildete. Der Abfall der Werte ging langsam von statten. Der Blutspender selbst hatte schon frühzeitig seinen meßbaren Exophthalmus verloren und bot trotz weiterer Injektionen unternormale Werte.

Abteilung 2. Mit dem gleichen Blut wurden zwei weitere Tiere behandelt, Auch hier kam bei einem ein normaler Exophthalmus zustande, während bei dem anderen der Augenabstand nur geringer zunahm. Der Abfall trat bei beiden Tieren langsam ein.

Abteilung 3. Der Blutspender dieser Abteilung gab ebenfalls schon sehr früh niedrige Augenabstandswerte und wurde bereits am 12. Tag nach Injektionsbeginn punktiert. Unter den 7 Tieren, die gespritzt wurden, kam es bei drei zu einer kurzen höheren Schwankung, bei drei weiteren war diese ziemlich gering und bei dem letzten fast 0.

Abteilung 4. Die Punktion des Blutspenders wurde zum normalen Zeitpunkt vorgenommen. Die Abteilung umfaßte 5 Tiere. Der Augenabstand eines Meerschweinchens nahm am Tage nach der Behandlung um 1 mm zu, um sich aber am 2. Tag unter die Norm zu senken. Die übrigen 4 Tiere lieferten im Negativen liegende Werte.

Abteilung 5. Der Blutspender hatte am 20. Tag seiner Behandlung noch einen geringen meßbaren Exophthalmus. Trotzdem lieferten vier der mit seinem Blut behandelten Tiere eine Augenabstandssenkung, während bei dem letzten am 1. Tag eine Augenabstandszunahme um 0,8 mm bestand, der am 2. Tag eine ebenso tiefe Depression folgte.

Ich habe oben auf gewisse Widersprüche zwischen den Zahlenwerten und dem inspektorischen Befund beim Exophthalmus der thyrektomierten Tiere hingewiesen. Deshalb ging ich hier bei jeder Abteilung auf den Blutspender ein. Es zeigt sich, daß bei den früh punktierten Tieren, obwohl keine Protrusio bulbi mehr meßbar war, das Blut nicht so stark wirkte als bei den später punktierten, bei denen in einem Fall noch ein gewisser meßbarer Restexophthalmus bestand. Es muß sich also der antiexophthalmische Schutzstoff abhängig von der Dauer der Injektionszeit entwickeln. Sein Vorhandensein braucht sich nicht unbedingt in einem völligen Verschwinden des Exophthalmus zu äußern, was auch schon aus der Versuchsgruppe mit den normalen Meerschweinchen hervorging.

Daß der antiexophthalmische Faktor auch im Blut thyrektomierter Meerschweinchen auftritt, geht aus den Ergebnissen dieser Versuchsgruppe eindeutig hervor. So kam unter den 21 Tieren nur in 2 Fällen ein Exophthalmus zustande, während eine stärkere Augenabstandszunahme in 5 Fällen, eine schwächere in 3 Fällen auftrat. Die Wirkung des thyreotropen Hormons wurde in 3 Fällen vollkommen aufgehoben

und in weiteren 8 Fällen konnten die Ausgangswerte sogar unterschritten werden.

Berücksichtigt man das, was ich über den Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und Schutzstoffbildung gesagt habe, so will es scheinen, als ob der antiexophthalmische Faktor bei thyrektomierten Tieren sich sogar noch stärker ausbildete als bei normalen, jedoch bedürfte man zu einer Klärung dieser Frage noch eines zahlreicheren Materials.

Zusammenfassend kann man jedenfalls sagen, daß sich auch im Blut thyrektomierter Tiere der antiexophthalmische Schutzstoff ausbildet, daß also sein Auftreten nicht an das Vorhandensein der Schilddrüse gebunden ist.

5. *Blutübertragung von refraktären Tieren auf unbehandelte ohne anschließende Hormonbehandlung.*

In den vorher erwähnten Versuchen konnte ich den eindeutigen Befund erheben, daß das Blut refraktärer Meerschweinchen mit seinem antiexophthalmischen Faktor in der Lage ist, das Auftreten eines durch thyreotropes Hormon hervorgerufenen Exophthalmus zu verhindern. Es war nunmehr von Interesse, festzustellen, welche Wirkung durch Blutübertragung ohne nachfolgende Hormonbehandlung hervorzurufen sei.

Daß ich in zahlreichen Fällen unter den vorgenannten Versuchen bereits eine Verminderung der Augenabstandswerte unter die Norm nachweisen konnte, sprach dafür, daß der antiexophthalmische Faktor nicht nur das zugeführte Hormonpräparat blockiert. Denn damit wäre die Senkung unter die Norm nicht zu erklären.

Ich injizierte daher in einer neuen Versuchsgruppe unbehandelten Tieren je 2 ccm antiexophthalmisches Blut (Tabelle 3).

Abteilung 1. Zunächst behandelte ich ein 6 Monate altes Tier. Ich fand eine Senkung um 0,5 mm.

Am 3. Tag stellten sich wieder normale Werte ein und eine Hormoninjektion am 4. Tag konnte einen Exophthalmus auslösen.

Abteilung 2. Im folgenden benutzte ich Meerschweinchen im Alter von 3 Monaten. Abteilung 2 umfaßte 3 Tiere. Bei einem trat keine sichere Senkung ein, beim zweiten kam es zu einer mäßigen Augenabstandsverminderung und beim dritten fiel die Kurve um 0,9 mm.

Abteilung 3. In dieser Abteilung behandelte ich 4 Tiere. Während bei zwei kein sicherer Befund zu erheben war, kam es bei den beiden anderen zu einem stark negativen Kurvenverlauf.

Tabelle 3. Versuchsgruppe V.

Abteilung	Tier	1. Tag	2. Tag
1	1	-0,5	-0,1
2	2	-0,1	+0,1
	3	-0,5	0
	4	-0,9	-0,3
3	5	-0,1	-0,3
	6	-0,8	-0,3
	7	0	+0,1
	8	-0,8	-0,4
4	9	-0,3	-0,4
	10	-0,4	-0,3

Abteilung 4. Ich spritzte 2 Tieren das Blut des thyrektomierten Meerschweinchens, das ich in Versuchsgruppe 5, Abteilung 1 und 2 verwandt hatte. Obwohl sich sein Blut dort nicht als sehr wirksam erwiesen hatte, trat hier in beiden Fällen eine meßbare Senkung des Augenabstandes ein.

In Abb. 4,IV zeige ich einen wenig krassen Fall, der nur einen Enophthalmus von 0,5 mm zeigte.

Unter den 10 Meerschweinchen dieser Versuchsgruppe konnte ich durch Injektion von Blut refraktärer Tiere in 3 Fällen eine starke, in 4 Fällen eine mittlere und in den restlichen 3 Fällen nur eine angedeutete Verminderung des Augenabstandes erzielen. Bei der Auswertung dieser Ergebnisse muß man beachten, daß bei Auftreten eines Exophthalmus sich die Maßzahlen nur etwa um 1 mm erhöhen. Wenn es also gelang, Senkungen von annähernd 1 mm hervorzurufen, so ist das als starker Effekt anzusehen.

Der antiexophthalmische Faktor hemmt also nicht nur spezifisch das Präparat des thyreotropen Hormons, sondern er wirkt aktiv, indem er vermutlich das entsprechende körpereigene Hormon blockiert.

Zusammenfassung.

Das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens ist imstande, bei normalen und bei thyrektomierten Meerschweinchen einen Exophthalmus hervorzurufen. Wenn also das Hormon Schilddrüsensymptome und Exophthalmus erzeugt, handelt es sich hier um zwei koordinierte Erscheinungen. Das Hormon wäre also besser thyreotropes und exophthalmuserregendes zu nennen.

Der Verlauf des experimentellen Exophthalmus ist immer annähernd gleich. Er verschwindet bei Dauerinjektionen nach einer bestimmten Zeit wieder. Die Meerschweinchen sind also refraktär geworden.

Dies tritt bei normalen wie bei thyrektomierten Meerschweinchen auf, so daß die Schilddrüse bei dieser Schutzfunktion keine Hauptrolle spielen kann.

Durch Transfusionen läßt sich nachweisen, daß sich im Blut ein antiexophthalmischer Schutzstoff gebildet hat.

Dieser wirkt nicht nur spezifisch gegen das Hormonpräparat, sondern auch gegen das körpereigene Hormon.

Seine Wirksamkeit hält nicht lange an.

Es handelt sich wahrscheinlich bei dem antiexophthalmischen Schutzstoff um einen physiologischen Körper, dessen Aufgabe es ist, zu starke exophthalmuserzeugende Impulse des sog. thyreotropen Hormons auszugleichen.

Literatur.

Abelin u. *Wegelin*: Klin. Wschr. 1932 II, 2103. — *Anselmino* u. *Hoffmann*: Klin. Wschr. 1933 I, 99. — *Aron*: Rev. franç. Endocrin. 8, 472 (1930). — *Berblinger*:

Pathologie und pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen, 1932. — *Bersin*: Lehrbuch der Enzymologie. — *Blum*: Schweiz. med. Wschr. **63**, 777 (1933). *Bomskov* u. *Stadovic*: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 589. — *Chvostek*: Morbus Basedovi und Hyperthyreosen, 1917. — *Collip*: Symposium¹. — Ann. int. Med. **8**, 10 (Juli 1934). — J. Mount Sinai Hosp. **1**, 28 (Mai-Juni 1934). — *Falta*: Die Erkrankungen der Blutdrüsen, S. 243f. 1928. — *Hampel*: Diss. 1940. — *Herbert, McLean Evans*: Symposium¹. — *Jansen* u. *Loeser*: Arch. f. exper. Path. **163**, 517 (1931). — *Junkmann* u. *Schoeller*: Klin. Wschr. **1932 II**, 1176. — *Justin-Besançon, L.*: Presse méd. **18**, 1 (1936). — C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 1802 (1933). — *Loeb*: Klin. Wschr. **1932 II**, 2156. — *Loeb* and *Basset*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 860 (1929). — *Loeb* and *Friedman*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 172, 648, 1151. — *Loeser*: Arch. f. exper. Path. **163**, 530 (1931); **176**, 697 (1934). — Zbl. inn. Med. **57**, 569—593 (1936). — Arch. f. exper. Path. **185**, 663 (1937). — *Marine*: Symposium¹. — *Marine* and *Rosen*: Amer. J. med. Sci. **188**, 565 (1934). — Amer. J. Physiol. **107**, 615f. (1933). — *Riddle, Oscar* and *J. Polhemus*: Amer. J. Physiol. **98**, 121 (1931). — *Schockaert*: Amer. J. Anat. **49**, 379 (1932). — *Schittenhelm*: Klin. Wschr. **1935 I**, 401. *Schittenhelm* u. *Eisler*: Klin. Wschr. **1932 II**, 1092. — *Schöne*: Med. Klin. **1938 II**, 1704. — *Siebert* and *Smith*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 622. — *Smith*: Symposium. — J. amer. med. Assoc. **88**, 158 (1927). — *Trendelenburg*: Die Hormone, Bd. 2, S. 1929. 1934. — *Zondek*: Endokrine Drüsen.

¹ Die Bezeichnung „Symposium“ ist eine Abkürzung für: Glandular Physiology and Therapie. A Symposium. Prepared under the Auspices of the Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association.