

# **Innere Sekretion : ihre physiologischen Grundlagen und ihre Bedeutung für die Pathologie / von Artur Biedl.**

## **Contributors**

Biedl, Artur, 1869-1933

## **Publication/Creation**

Berlin : Urban & Schwarzenberg, 1922.

## **Persistent URL**

<https://wellcomecollection.org/works/vtt6t22z>

## **License and attribution**

You have permission to make copies of this work under a Creative Commons, Attribution, Non-commercial license.

Non-commercial use includes private study, academic research, teaching, and other activities that are not primarily intended for, or directed towards, commercial advantage or private monetary compensation. See the Legal Code for further information.

Image source should be attributed as specified in the full catalogue record. If no source is given the image should be attributed to Wellcome Collection.



Wellcome Collection  
183 Euston Road  
London NW1 2BE UK  
T +44 (0)20 7611 8722  
E [library@wellcomecollection.org](mailto:library@wellcomecollection.org)  
<https://wellcomecollection.org>

WK100

1922

B58i

50. c. (a)




**CHARLES H.  
KELLAWAY**



22500107568





Digitized by the Internet Archive  
in 2018 with funding from  
Wellcome Library

# Innere Sekretion.

Ihre physiologischen Grundlagen und  
ihre Bedeutung für die Pathologie.

Von

Prof. Dr. Artur Biedl,

Vorstand des Institutes für allgemeine und  
experim. Pathologie und der propädeutischen  
Klinik an der deutschen Universität in Prag.

Vierte Auflage.

Band I.

2. Teil. ?

Urban & Schwarzenberg

BERLIN

1922.

WIEN

N., Friedrichstraße Nr. 105 b.

I., Mahlerstraße Nr. 4.

655784

## Vorwort.

---

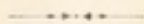
Nach Überwindung zahlreicher in den abnormen Verhältnissen gelegenen Schwierigkeiten kann ich endlich die vierte Auflage der Öffentlichkeit übergeben. Doch zunächst nur in der Form, daß der erste Teil des ersten Bandes und der die Literatur enthaltende dritte Band erscheinen. Die zahlreichen, immer dringender werdenden Anfragen nach der neuen Auflage, vor allem aber die Möglichkeit, das lebhaft empfundene Bedürfnis nach ziemlich vollständigen Angaben über die schwer zugängliche Literatur der »Inneren Sekretion« der Kriegs- und Nachkriegszeit befriedigen zu können, haben mich dazu bewogen, diese keineswegs befriedigende Erscheinungsform zu wählen. Da aber die weiteren Teile des Buches sich bereits zum größten Teil in Druck befinden und tunlichst rasch folgen werden, wird die Neuauflage doch bis Ende Juni dieses Jahres vollständig vorliegen.

Prof. Dr. Artur Biedl.

Prag, im Februar 1922.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	we!MOmec
Call	
No.	WK100
	1922
	B58i

## II. Spezieller Teil.





ENCLOSURE  
96181

50.0 (6)



## Einleitung.

Im vorangehenden wurden die historische Entwicklung, die physiologischen Grundlagen, die im allgemeinen geltenden Sätze der Lehre von der inneren Sekretion auseinandergesetzt. Nunmehr sollen im folgenden Speziellen Teile die einzelnen innersekretorischen Organe und Gewebe, sowie die Art und Bedeutung ihrer Tätigkeit näher besprochen werden. Auf eine systematische Gruppierung müssen wir allerdings bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse vorläufig noch verzichten.

Eine auf genetischer Verwandtschaft gegründete Klassifikation gibt *Noël Paton (e)* in folgenden Gruppen:

1. Genese aus dem Nervensystem: Chromaffines Gewebe, Neurohypophyse, Epiphyse
2. Aus der Mundhöhle: Schilddrüse, glandulärer Teil der Hypophyse.
3. Aus dem Darmkanal: Pankreas, Darmschleimhaut.
4. Aus den Kiemenbögen: Glandulae parathyreoideae, Glandula thymus.
5. Aus dem Keimepithel: Keimdrüsen, Interrenalkörper.

Doch können gegen diese Systemisierung manche Bedenken erhoben werden.

Die morphologische Basis, auf welcher eine Einteilung zunächst durchgeführt werden könnte, ist noch nicht genügend ausgebaut. Wir sind zwar von vornherein geneigt und auch berechtigt, jeder Zellform und jeder Gewebeart eine spezifische produktive Leistung zuzuschreiben, doch fehlen uns noch zumeist die sicheren Nachweise für eine bestimmte innersekretorische Tätigkeit einzelner Zellen und Gewebe und wir sind noch weit davon entfernt, aus der Gewebsstruktur auf die Art der chemisch-korrelativen Funktion mit jener Sicherheit Schlüsse zu ziehen, wie dies in Bezug auf die spezifischen Leistungen der Gewebe bereits möglich ist.

Eine Gruppierung der Blutdrüsen und ihrer physiologischen Wirkung in erster Reihe auf Grundlage der durch sie hervorgerufenen Beeinflussung der Stoffwechselforgänge finden wir bei *Falta (n)* im nachfolgenden Schema:

Akzeleratorische Gruppe (katabolisch-dissimilatorische)		Retardive Gruppe (anabolisch-assimilatorische)	
Keimblatt	Blutdrüse	Blutdrüse	Keimblatt
Kopfdarm Neuroektodermal	Schilddrüse Hypophysenhinter- lappen	Epithelkörperchen Hypophysenvorder- lappen	Kiementasche Ektodermal
Neuroektodermal Urzelle	Chromaff. Gewebe Generationsdrüse	Nebennierenrinde Interstitielle Drüse	Mesodermal Mesodermal

Einer Einteilung auf physiologischer Grundlage, nach der Wirkungsweise der inneren Sekrete, stellt sich die Schwierigkeit entgegen, daß hierbei einerseits die differentesten Organe und Gewebe infolge ihrer in mancher Richtung gleichartigen Wirkung als zusammengehörig betrachtet und andererseits ein und dasselbe Organ wegen seiner, in einzelnen Belangen verschiedenen Wirkung in mehrere Gruppen zugleich eingereiht werden müßte.

Bei dieser Sachlage kann heute nur eine Aufzählung der einzelnen innersekretorischen Organe, eine einfache Registrierung der bisher erlangten Kenntnisse ohne irgendwelche systematische Gruppierung gegeben werden. Für die Reihenfolge kann nur die Bedeutung, welche dem einzelnen Organe auf Grund der heutigen Kenntnisse zuerkannt wird, bestimmend sein.

Mehr dem eingebürgerten Gebrauche als einer irgendwie begründeten Unterscheidung folgend, sollen zunächst die sogenannten Blutdrüsen, das heißt die Drüsen ohne Ausführungsgang, und dann die sonstigen innersekretorischen Organe besprochen werden. In die erste Gruppe gehören:

- a) das **thyreo-parathyreo-thymische System**, die branchiogenen Organe, nämlich die Schilddrüse (*Glandula thyreoidea*), die Beischilddrüsen (*Glandulae parathyreoideae*) und die Thymusdrüse (*Glandula thymus*),
- b) die beiden **Nebennierensysteme** (Interrenal- und Adrenalsystem), anhangsweise Karotis- und Steißdrüse, endlich
- c) die **Hypophyse** (*Glandula pituitaria*) mit ihren drei Anteilen: Pars anterior glandularis (Prähypophyse), Pars intermedia und Pars posterior nervosa infundibularis (Neurohypophyse), anhangsweise die Zirbeldrüse (*Glandula pinealis*).

**Die Milz**, ein Organ, das von den älteren Morphologen geradezu als Typus einer Blutdrüse hingestellt wurde, wird heute vor allem als hämatopoietisches Organ betrachtet, das bei der Bildung und Zerstörung der morphotischen Bestandteile des Blutes tätig ist. Die Milz ist ferner am gesamten Stoffwechsel und an einzelnen Komponenten desselben beteiligt. Es sei nur an die Feststellung von *Hashimoto* und *Pick* über den Einfluß der Milz auf den proteolytischen Abbau in der Leber, an die zahlreichen neueren Arbeiten über die funktionelle Bedeutung der Retikuloendothelien für den Fettstoffwechsel, für die Resorption, Verarbeitung und Speicherung der Lipoidsubstanzen erinnert. Besonders bedeutungsvoll ist

die Rolle der Milz im Eisenstoffwechsel. Die inkretorischen Leistungen der Milz und ihre Beziehungen zu den übrigen Inkretorganen bedürfen noch weiterer Aufklärungen.<sup>1)</sup> Diese werden zunächst auch die Frage zu ent-

<sup>1)</sup> Aus den Folgen der Milzexstirpation auf die Ernährung, den Gasaustausch und den gesamten Stoffwechsel und aus dem in neuerer Zeit in der Schule von *Asher* nachgewiesenen Antagonismus zwischen Milz und Schilddrüse kann nur die Schlußfolgerung gezogen werden, daß die Milz eine gewisse Rolle in der Ökonomie des Tierkörpers spielt. Damit ist aber keineswegs gesagt, daß es sich hierbei um hormonale Aktionen handelt. Für eine Hormonproduktion der Milz sollten vor allem auch die Versuche sprechen, in welchen eine besondere Wirkungsweise der aus der Milz dargestellten Extrakte berichtet wurde. *Zülzer* hat unter dem Namen *Hormal* aus den Extrakten der Magendarmschleimhaut eine die Darmperistaltik anregende Substanz gewonnen, die er auch in den Extrakten der Milz in großer Menge vorfand und von welcher er annahm, daß sie in der Schleimhaut produziert, in die Milz abgeführt und dort aufgestapelt wird. Die Wirkung des *Hormal*, sowie des Milzextraktes auf die Darmperistaltik und auf die Bewegungen des isolierten überlebenden Darmes ist dann von verschiedenen Autoren festgestellt und darauf hingewiesen worden, daß in der Wirkungsweise weitgehende Identitäten mit der Aktion des Vasodilatins von *Popielski*, des Cholins, verschiedener Abbauprodukte des Eiweißes und insbesondere des Histamins bestehen.

Von neueren einschlägigen Mitteilungen sei die Arbeit von *Berlin* erwähnt, der die Peristaltik anregende Wirkung von Milzextrakten auf das Vorhandensein von Cholin bezieht, wobei er aber bemerkt, daß noch eine andere, mit dem Histamin nicht identische Base vorhanden sein soll, die er chemisch nicht definieren konnte. *Vanysek* hebt wieder die Wirkungsidentität des Hormons mit dem Histamin hervor, wobei er auf chemische Reaktionsdifferenzen hinweist, wie die *Millonsche* und *Biuretreaktion* beim *Hormal*, die Fällung durch Pikrinsäure und Platinchlorid beim Histamin.

Neuestens ist die Wirkung des Milzextraktes, bzw. des aus der frischen Milz gewinnbaren, bis zu einem gewissen Grade gereinigten aktiven Prinzips, des *Lienins* von *Lina Stern* und *Rothlin* an überlebenden Organen mit glatter Muskulatur, wie Gefäße, Magen, Darm, Uterus, Blase geprüft und gezeigt worden, daß es stets eine in der Regel sehr ausgeprägte Tonuserhöhung der glatten Muskulatur bewirkt. Das *Lienin* ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, in Äther, Chloroform und sonstigen Fettlösungsmitteln unlöslich, thermostabil, dialysabel, widersteht der Wirkung von Säuren und Fermenten, gibt äußerst schwache *Biuretreaktion* und keine *Fehlingsche* Reaktion. Es ist stickstoffhaltig und gehört vielleicht in die Gruppe der proteinogenen Amine. Es wirkt direkt auf die glatte Muskulatur — nicht wie das Adrenalin auf die myoneurale Verbindung — und nähert sich in seiner Wirkung dem Histamin. *Rothlin* zeigt, daß das *Lienin* den Herzmuskeltonus, die Frequenz des Herzschlages und die Hubhöhe der Kontraktionen beeinflußt. Am Herzen des kurarisierten Frosches kommt es zunächst zu einer Abnahme des Tonus, der Frequenz und der Hubhöhe, worauf dann in einer zweiten Phase unter Abnahme der Schlagfrequenz eine Verstärkung der Hubhöhe und Erhöhung des Tonus folgt. Beim künstlich durchströmten Säugetierherzen ist eine primäre Erhöhung des Tonus mit Abnahme der Frequenz und der Hubhöhe von wenigen Sekunden Dauer, dann eine Zunahme der Frequenz mit gleichzeitiger Verstärkung der Herzkontraktionen wahrzunehmen. Ein schlechtschlagendes oder stillstehendes Herz kann durch *Lienin* eventuell wieder zu kräftiger Tätigkeit angeregt werden. In der Wirkung auf das Herz stimmt das *Lienin* mit dem Histamin und dem *Pituglandol* qualitativ gut überein; quantitativ ist die Wirkung des Histamins überwiegend. Im *Lienin* dürfte demnach ebenso wie im *Pituglandol* das Histamin als Wirksubstanz enthalten sein.

Die Untersuchungen über das *Lienin* ergeben wichtige Nachweise über das Vorkommen von biogenen Aminen in der Milz, scheinen uns aber als Beweise dafür, daß hier in der Milz produzierte Hormone vorliegen, nicht hinreichend.

scheiden haben, ob die Anteilnahme dieses Organs an der Tätigkeit des lymphohämatopoietischen Systems nur in einer direkten Ummischung der Formelemente des Blutes besteht oder auch auf dem Umweg einer hormonalen Beeinflussung der übrigen Anteile des Systems, nämlich der Lymphdrüsen und des Knochenmarks zustandekommen. So wird beispielsweise der Einfluß der Milz auf die Blutgerinnbarkeit einerseits auf die Abgabe eines Gerinnungsfermentes bezogen (das nach *Stephan (a)* nach der Röntgenbestrahlung der Milz in vermehrter Menge abgegeben werden soll), andererseits als die Wirkung eines Milzhormons aufgefaßt, welches auf die thromboplastische Funktion des Knochenmarks fördernd einwirkt [*Yamada, Asher* ( $\delta, \varepsilon$ )]. Nach einer geistreichen, bisher allerdings kaum genügend gestützten Hypothese von *E. Frank (g, h)* beeinflußt die Milz das morphotische Blutbild dadurch, daß die Retikuloendothelien Produzenten von Milzhormonen sind, die sowohl das erythroblastische Gewebe des Knochenmarks hemmen — Erythrosplenine —, als auch den leukoblastischen Apparat dadurch hemmend beeinflussen, daß sie durch die Schädigung der Megakaryozyten die Bildung der weißen Blutzellen und Blutplättchen einschränken — Leukosplenine. Die Beziehungen der Milz zu den einzelnen Drüsen mit innerer Sekretion werden an den geeigneten Stellen noch besprochen.

Von der zweiten Gruppe werden wir die innersekretorische Tätigkeit der **Keimdrüsen** und anderer mit dem Generationsprozesse in Zusammenhang stehender Gewebe,

des **Pankreas**,

der **Speicheldrüsen**,

der **Darm- und Magenschleimhaut** und

der **Niere** besprechen.

Die am längsten bekannte innere Sekretion: die Glykogenie und die entgiftende Tätigkeit der Leber werden wir nicht in den Kreis unserer Erörterungen einbeziehen und verweisen diesbezüglich auf die ausführlichen Darstellungen der Physiologie und Pathologie.

Die vielfachen Beziehungen, welche zwischen der Leber als dem Hauptorgan des Stoffwechsels und den übrigen inkretorischen Stoffwechsellrüsen bestehen, finden darin ihren Ausdruck, daß wir bei den Funktionsalterationen der verschiedenen Blutdrüsen Veränderungen in der Struktur und in der Tätigkeit der Leber antreffen werden. Dieses Organ bildet zweifellos ein wichtiges Glied der endokrinen Kette, seine Einreihung an richtiger Stelle wird unter Berücksichtigung der bereits vorliegenden Hinweise, aber erst auf Grund besonderer Arbeiten vollzogen werden können.

Bei den einzelnen innersekretorischen Organen sollen zunächst die notwendigen entwicklungsgeschichtlichen und morphologischen Daten angeführt, dann die physiologischen und experimentellen Grundlagen ausführlich erörtert und endlich unter Berücksichtigung der am Menschen gesammelten Erfahrungen ihre Bedeutung für die Pathologie dargelegt werden.

## Das thyreo-parathyreo-thymische System. (Branchiogene Organe.)

Dieses System wird durch drei genetisch zusammengehörige, topographisch miteinander in inniger Beziehung stehende Organe, nämlich: die Schilddrüse, *Glandula thyreoidea*, die Beischilddrüsen oder Epithelkörperchen, *Glandulae parathyreoideae*, und die Thymusdrüse, *Glandula thymus*, gebildet.

Die ziemlich komplizierten anatomischen Verhältnisse des thyreo-parathyreo-thymischen Systems und die topographischen Beziehungen der einzelnen Organe zueinander werden erst durch die Entwicklungsgeschichte und vergleichende Anatomie verständlich. Wir müssen daher zunächst die Entwicklung der Halsorgane in Kürze schildern.

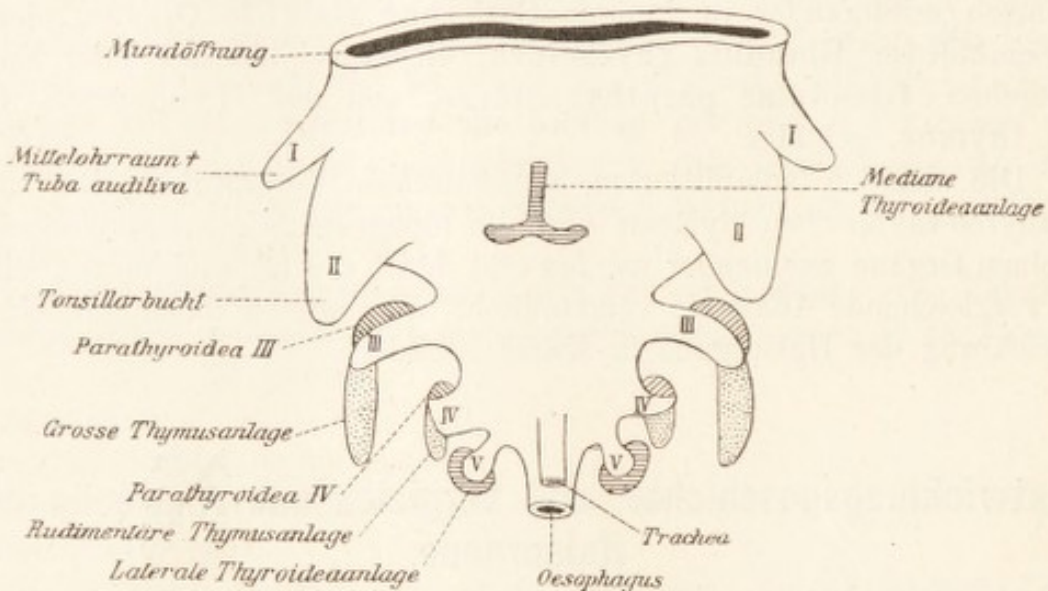
### Entwicklungsgeschichte und vergleichende Anatomie der Halsorgane.

Bei sämtlichen Wirbeltieren bilden sich am kranialen Ende der Darmhöhle paarige, entodermale Ausbuchtungen in verschiedener Anzahl, die Schlund- oder Kiementaschen, welche sich mit entsprechenden Einstülpungen des Ektoderms, den Kiemenfurchen, verbinden und nach außen als Schlund- oder Kiemenspalten zum Durchbruch gelangen. Bei allen wasserlebenden, niederen Tieren entwickeln sich in diesen Kiemenspalten von den Kiemenbögen aus blättrige oder fadenartige, reichlich vaskularisierte Fortsätze, die Kiemen, welche zeitlebens als Respirationsorgane dienen. Bei den amnioten Wirbeltieren sind die Schlundspalten nur von vorübergehendem Bestande und stellen in ihrer epithelialen Auskleidung den Boden für die sog. branchiogenen Halsorgane: die Thymusdrüse, die Epithelkörperchen und den postbranchialen Körper dar. Im Bereiche der Kiemenregion entwickelt sich ferner bei sämtlichen Wirbeltieren die Schilddrüse, welche aber nicht direkt aus den Kiemenspalten abzuleiten ist, sondern ihre Grundlage in der Hypobranchialrinne der Tunikaten und von Ammonoetes besitzt [*Maurer (e)*].

Der Entwicklungsgang der Schlundtaschen beim Menschen ist der folgende. (Siehe Schema Fig. 17.)

In der dritten Embryonalwoche wird das bis dahin blinde, kraniale Ende des Vorderdarmes dorsoventral abgeplattet und lateralwärts verbreitert. Wir haben die Anlage der Mund- und Schlundhöhle vor uns. Während die erstere dann durch die Bildung des Mundes mit der Außenwelt in Kommunikation tritt, bilden sich an den lateralen Schlundwänden in kraniokaudaler Richtung hintereinander liegende paarige, taschenförmige Ausbuchtungen des Entoderms, die Schlundtaschen. Äußerlich entsprechen ihnen ektodermale Einstülpungen, welche in erster Reihe durch Oberflächenerhebung ihrer Umgebung entstanden sind. Zwischen den Furchen haben sich inzwischen den Kopfdarm umgreifende Wülste, die Kiemen- oder

Fig. 17.



Schema der Entwicklung der Halsorgane nach J. Broman.

Schlundbögen, ausgebildet, welche in ihrem aus Mesenchym bestehenden Gewebe je ein Blutgefäß und einen Nerven enthalten. An der Stelle, wo eine Schlundtasche der entsprechenden Furche begegnet, schwindet das Mesenchym, und die Schlundtaschen sind dann nur durch ein aus Ektoderm und Entoderm bestehendes Epithelseptum von der Außenfläche des Embryo getrennt. Während bei den niederen Tieren dieses Septum durchreißt und die von außen an der Haut bis nach innen in den Kopfdarm führenden Kiemenspalten entstehen, ist die Frage, ob die Schlundtaschen auch bei den Säugetieren zu Spalten durchbrechen oder nicht, noch strittig. Entgegen der älteren Ansicht von *His* wird von den neueren Autoren die Ansicht vertreten, daß ein vorübergehender Durchbruch auch bei Vögel- und Säugetierembryonen normal bestehe.

Was die Zahl der Schlundbögen betrifft, sind bei den Amnioten in der Regel äußerlich nur vier erkennbar, doch spricht der Umstand,

daß bei verschiedenen Säugern und auch beim Menschen sechs Kiemenarterien (Aortenbogen) angetroffen werden können, für das ursprüngliche Vorhandensein von sechs Kiemenbögen. Beim menschlichen Embryo werden fünf Schlundtaschen angelegt [*Tandler (d)*]. Von diesen tritt zuerst, und zwar schon bei einem 1·8 mm langen Embryo (mit 5 bis 6 Ursegmenten) die kranialste Schlundtasche auf. Die folgenden schließen sich der Reihe nach an. Schon bei etwa 2·5 mm langen Embryonen (mit 23 Ursegmenten) sind vier Schlundtaschenpaare angelegt. Das fünfte, kaudalste Paar tritt erst anfangs der vierten Embryonalwoche (bei etwa 5 mm langen Embryonen) auf, bleibt unbedeutend und wurde früher gar nicht erkannt.

An den Schlundtaschen bilden sich in der weiteren Entwicklung ventrale und dorsale Epithelverdickungen aus, aus welchen weiterhin Divertikel entstehen.

Von der ersten Schlundtasche verschwindet die ventrale Prolongation in der Regel vollständig. Der dorsale Divertikel persistiert dagegen und bildet sich zum Mittelohrraum (Paukenhöhle) und zur Tuba auditiva aus.

Die zweite Schlundtasche bildet mit ihrer dorsalen Prolongation die sogenannte *Rosenmüllersche* Grube und mit der ventralen die Tonsillarbuchte.

Für die uns hier interessierenden branchiogenen Halsorgane kommt vor allem das weitere Schicksal der drei kaudalen Schlundtaschen in Betracht, das sich allerdings bei verschiedenen Tieren einigermaßen different gestaltet.

Die dritte und vierte Schlundtasche sind bei allen Säugetieren homodynam, d. h. sie erzeugen an korrespondierenden Bezirken geweblich gleiche Organe. Es entwickeln sich an diesen Schlundtaschen epitheliale Verdickungen, welche die Anlagen für je ein Epithelkörperchen und eine Thymusdrüse darstellen, und zwar gehen aus den dorsokranialen Epithelverdickungen die Epithelkörperchen, aus den ventralen Divertikeln die Thymusanlagen hervor. Nach dem Vorschlage von *Verdun* wären diese Organe als *Glandulae branchiales parathyreoideae* und *parathymicae* und weiters zur näheren Kennzeichnung noch entsprechend dem Kiemenbogen, aus welchem sie entstehen, durch eine beigesezte römische Zahl III und IV zu bezeichnen. *O. Grosser (a)* fand, daß bei menschlichen Embryonen an der ersten und zweiten Schlundtasche Epithelverdickungen vorkommen, in welchen er Anlagen branchiogener Organe erblicken möchte. Danach hätte beim Menschen die 1. bis 4. Tasche je eine Thymusanlage, die 2. bis 4. Tasche die eines Epithelkörperchens, und gelegentliche Weiterentwicklung solcher Organe könnte zu merkwürdigen Lokalisationen branchiogener Gewebe führen. So fand *R. Asch* in einer exstirpierten Zungenstruma ein Epithelkörperchen und mehrere kleinere Knötchen von Parathyreoidealgewebe. Neuestens beschreibt *F. C. Wood* zwei Fälle, in welchen Schilddrüsengewebe an der Zungenbasis vorgefunden wurde, in dem Epithelkörper-



chengewebe, wahrscheinlich aus der Anlage der 2.—4. Kiementasche stammend, enthalten war. *Hammar (n)* äußerte allerdings gegen die Annahme von *Grosser* Bedenken.

Die fünfte rudimentäre Schlundtasche des Menschen ist nach *Tandler (d)* identisch mit dem ultimobranchialen Körper im Sinne *Greils* und wird zur lateralen Schilddrüsenanlage, welche sich erst Mitte des zweiten Embryonalmonates (bei 14 mm langen Embryonen) von der Schlundtasche abschnürt und etwa zur selben Zeit mit den lateralen Partien der medianen Schilddrüsenanlage verbindet. Ob diese laterale Anlage aber tatsächlich Schilddrüsenengewebe liefert, ist erst noch zu entscheiden. Nach *Sophia Getzowa (c)* wird beim Menschen die selbständige, rudimentäre fünfte Kiementasche durch den postbranchialen Körper repräsentiert und man kann an demselben die gleichen Derivate unterscheiden wie an der dritten und vierten Kiementasche, nämlich ein postbranchiales Epithelkörperchen (Epithelkörperchen V) und ein postbranchiales Thymusmetamer. Die Hauptmasse bildet ein spezifisches Gewebe mit einem Ausführungsgangssystem, die Glandula postbranchialis. Dieser Auffassung pflichtet auch *O. Grosser (d)* bei und bemerkt, daß die Bezeichnung „laterale Schilddrüsenanlage“ fortan zu vermeiden sei.

Die Entwicklung der im Bereiche der Kiemenhöhle sich bildenden Organe gestaltet sich folgendermaßen:

Die **Schilddrüse** entwickelt sich aus dem vordersten Abschnitte der ventralen Kopfdarmhöhle aus einer unpaaren, medianen Anlage, welche bei allen Wirbeltieren anzutreffen und als die einzige wahre Thyreoideaanlage anzusehen ist. Sie ist phylogenetisch als ein sehr frühzeitig auftretendes Organ zu betrachten, das wahrscheinlich schon von den Wirbellosen ererbt wurde.

Bei den Tunikaten, ferner bei *Amphioxus* und *Ammocoetes* findet sich eine dem Darmtrakt angeschlossene Drüse, das sog. Endostylorgan, aus dessen Epithel bei der Umwandlung des *Ammocoetes* in *Petromyzon* die typischen Thyreoidea-follikel entstehen [*Marine (b)*]. Bei den Knorpelfischen verharrt die unpaare Schilddrüsenanlage in ihrer ursprünglichen Form und liegt unter der Symphyse des Unterkiefers, genau in der Medianlinie, im Teilungswinkel des Kiemenarterienstammes. *F. Goodey* beschreibt bei *Chlamydoselachus* und *Scyllium* einen von der Schilddrüse in die Mundhöhle führenden Gang, welcher als Rest des Ausführungsganges der Schilddrüse angesehen werden muß. Sonst wächst diese Anlage als ein einfacher solider Epithelzapfen kaudalwärts in die kraniale Wandpartie der Perikardialhöhle hinein, wo sie in unmittelbarer Nähe des Truncus arteriosus zu liegen kommt. Bei dem späteren Kaudalwärtsrücken des Herzens verlängert sich der Epithelzapfen beträchtlich und folgt dem Herzen in verschiedenem Maße: bei manchen Arten (Schildkröte, Krokodilen und Vögeln) sehr weit, so daß die Schilddrüse, welche durch Teilung der medianen Anlage zum paarigen Organ geworden ist, im Thoraxraum nahe der Bifurkationsstelle der Trachea liegt.

Bei den Säugetieren und beim Menschen entwickelt sich, wie namentlich durch die Untersuchungen von *Grosser (d)* nachgewiesen ist, die gesamte Schilddrüse aus der einheitlichen medianen Anlage, doch verschmilzt mit dieser ein aus dem ultimobranchialen Körper gebildetes Gewebe, das früher vielfach als paarige laterale Schilddrüse gedeutet wurde.

Beim Menschen gehört die mediane Thyreoideaanlage zu den allerersten Organanlagen des jungen Embryo, sie erscheint etwa in der Mitte der 3. Embryonalwoche. Nach *Grosser* ist sie bei Embryonen von 1.38 mm Länge und 5—6 Urvirbelpaaren bereits erkennbar und bei solchen von 1.73 mm Länge und 9—10 Urvirbelpaaren sehr deutlich. Sie liegt genau median zwischen den beiden ersten ventralen Schlundfurchen und zeigt bei Embryonen von 2.5 mm Länge bereits die erste Andeutung der Abschnürung von der Schlundwand. Sie erscheint als gestieltes Bläschen, dessen Lumen alsbald schwindet und nur in seinem kranialen Stiele noch eine Zeitlang hohl bleibt. Dieser an der Zungenoberfläche ausmündende Schlauch stellt den sogenannten Ductus thyreoglossus dar, der mit dem weiteren Wachstum des kaudalen Endes in die Länge ausgezogen, dünner wird und bei Embryonen von 6 mm Länge bereits vollständig obliteriert. Nur die obere Mündungsstelle bleibt in der Form eines kleinen Grübchens als Foramen coecum linguae erhalten. Der kaudale, lumenlose Abschnitt der Schilddrüsenanlage teilt sich Anfang der 4. Embryonalwoche in zwei lateralwärts gerichtete Lappen, aus welchen die späteren Seitenlappen werden, während der mittlere Teil zum Isthmus wird. An die Seitenlappen legt sich der ultimobranchiale Körper an und hier schreitet auch die weitere Entwicklung vor, welche zunächst zu einer dichteren Gruppierung der Zellstränge, dann zum Auftreten der ersten Lumina in der Peripherie und dann zur allmählichen Follikelausbildung führt.

Während der Organogenese können Abweichungen von der normalen Entwicklung zu Anomalien und Varietäten der Schilddrüse, zu Nebenschilddrüsen u. dgl. führen, die wegen ihrer pathologischen Bedeutung hier besonders erwähnt werden sollen.

In Ausnahmefällen können größere Partien des Ductus thyreoglossus zeitlebens persistieren. In den entwickelten Fällen solcher Persistenz kann man eine in das Foramen coecum eingeführte Sonde bis nahe zum Zungenbein vorschieben, wo der Kanal blind endet. Andererseits führt ein Schlauch von der Spitze des Processus pyramidalis hinauf bis nahe zum Zungenbein.

Der ursprünglich einheitliche Ductus thyreoglossus wird durch eine Unterbrechung in der Zungenbeingegend in zwei Teile geteilt, von denen der untere, der Ductus thyreoideus, allseits geschlossen ist, der obere, der Ductus lingualis, jedoch im Foramen coecum mündet. Von diesem Ductus lingualis können Sprossenbildungen [*M. B. Schmidt (a)*], Zysten und die von *Bochdalek* zuerst beschriebenen verästelten Schläuche entstehen. *Erdheim (c)* fand an der Zungenwurzel angeborene Geschwülste, die sich

durch eine große Mannigfaltigkeit im Baue ausgezeichneten und alle jene Gewebsarten enthielten, welche gewöhnlich am Aufbaue des Ductus lingualis beteiligt sind. Es scheint für diese Zungengeschwülste charakteristisch zu sein, daß sie mit fehlender oder unvollkommener Entwicklung der Schilddrüse einhergehen, wenn auch diese Schilddrüsenanomalien ohne gleichzeitige Zungengeschwülste angetroffen werden können (*W. G. Spencer*)

Wenn der allseits geschlossene Ductus thyreoideus persistiert und eine Sekretabsonderung seiner Schleimdrüsen in das Lumen hinein stattfindet, kommt es zu einer Ausdehnung desselben, die nicht selten zum Durchbruch nach außen an der Haut, und zwar in der Medianlinie des Halses führt. So entsteht eine Fistel, die sog. mediane Halsfistel, im Gegensatz zu der aus einer Kiementasche hervorgehenden lateralen Halsfistel. Die von *Wenglowski* vertretene Anschauung, daß der größte Teil der lateralen Halsfisteln und -zysten auf ein Bestehenbleiben des Thymusganges (Ductus thymopharyngeus oder endobranchialis III) und nicht, wie allgemein angenommen wird, auf den zweiten Kiemengang (Ductus branchialis II) zurückzuführen sei, wird von *Hammar (p)* mit stichhältigen Argumenten widerlegt. Der Meinung von *Wenglowski* schließt sich allerdings in letzter Zeit auch *Tiisala* an.

Wenn die kaudale Partie des Ductus thyreoglossus nicht zugrunde geht, bildet sie sich gewöhnlich in Schilddrüsengewebe um, das entweder als Lobus pyramidalis mit der Schilddrüse in Zusammenhang bleibt oder von dieser abgeschnürt wird und dann in Form der sog. medianen Nebenschilddrüsen längs der ganzen Strecke des Ductus, am häufigsten jedoch in der Umgebung des Zungenbeins (*Glandulae prae-, supra- und infrahyoideae*) angetroffen werden kann. Diese Nebenschilddrüsen stehen häufig mit kleinen zystischen Fragmenten des Ductus thyreoglossus in engem Kontakt. Die in äußerst seltenen Fällen im Innern des Kehlkopfs und der Trachea beobachteten Geschwülste aus Schilddrüsengewebe gehen ebenfalls aus diesen versprengten embryonalen Gewebsanlagen hervor (*Cappon*).

Viel seltener als in der Umgebung des Zungenbeins kommen akzessorische Schilddrüsen im Bereiche des Ductus lingualis, also in der Zungenwurzel vor. Sie haben in hohem Grade die Tendenz zu hypertrophieren und so entsteht die Zungenstruma, *Struma accessoria baseos linguae*. In einigen Fällen (Literatur bei *Asch* und neuestens *Jorge*) traten nach Totalexstirpation der Zungenstruma typische Erscheinungen des Myxoedema operativum auf, welche sich auf Schilddrüsentherapie besserten. Es dürfte keinerlei sonstiges Schilddrüsengewebe vorhanden gewesen sein; der Descensus der Schilddrüse blieb aus, das Organ blieb zunächst hypoplastisch, um sich erst später in einen Tumor umzuwandeln.

Die Atrophie des Ductus thyreoglossus kann aber andererseits abnorm weit kaudalwärts fortschreiten, so daß auch der mediane Teil der eigentlichen Schilddrüse, der sog. Isthmus, ganz zugrunde geht. Dann wird die mediane Schilddrüsenanlage in zwei voneinander vollständig getrennte Schilddrüsenlappen gesondert, ein Zustand, welcher bei den Vögeln

und auch manchen Säugetieren normalerweise, beim Menschen äußerst selten (nach *Oseki* bei den Japanern in 8·3% der Fälle) angetroffen wird.

Erstreckt sich die Atrophie auch auf einen oder den anderen Seitenlappen, so kann ein halbseitiges, mehr oder minder vollkommenes Fehlen der Schilddrüse eintreten. Durch mangelhaftes Wachstum der Schilddrüsenanlage kann auch eine halbseitige oder totale Thyreoaplasiе zustande kommen. Von der ersteren beschrieb *Erdheim (b)* drei, *Schilder (a)* und *Zuckermann (c)* weitere drei Fälle. Neuere Fälle bei *J. Dubs*. Alle bisher bekannt gewordenen Fälle einseitiger Schilddrüsenaplasiе betreffen die linke Seite.

Die totale Thyreoaplasiе bildet einen konstanten Befund bei allen bisher genau anatomisch untersuchten Fällen von sporadischem Kretinismus (kongenitales Myxödem, *Pineles*). In vielen Fällen dieser Art findet sich rudimentäres Schilddrüsengewebe am Zungenrunde, es handelt sich also eigentlich um dystopische Thyreohypoplasien [*Thomas (d)*].

Die anatomischen Befunde bei dieser Bildungsanomalie bringen uns Aufklärungen über einzelne Fragen der Entwicklungsgeschichte der branchiogenen Organe, vor allem über die paarige, laterale Schilddrüsenanlage.

Die von *Born (b)* aufgestellte und seinerzeit allgemein angenommene Ansicht, daß die Schilddrüse aus einer Vereinigung der medianen mit den paarigen seitlichen Anlagen hervorgeht und daß insbesondere die letzteren Divertikel der vierten Schlundtasche darstellen, ist zwar allgemein verlassen, doch ist in der Genese der sog. seitlichen Schilddrüsenanlagen und in ihren Beziehungen zum sog. postbranchialen Körper noch manches strittig. Bei sämtlichen Wirbeltieren entwickeln sich nämlich hinter der letzten Schlundtasche paarige Ausstülpungen der ventralen Schlundwand, deren Bedeutung in der Onto- und Phylogenese noch völlig unaufgeklärt ist. Bei den Selachiern werden sie wegen ihrer topographischen Beziehung als Supraperikardialkörper bezeichnet. Die entsprechende Anlage findet sich auch bei den Teleostiern (*Giacomini*) und bei den Amphibien; hier nannte sie *Maurer (b)* postbranchialen Körper, wobei er auf die Tatsache hinwies, daß dieses Organ stets hinter der letzten Kiemenpalte, einerlei ob es die vierte, fünfte oder sechste ist, liegt, woraus er den Schluß zog, daß der postbranchiale Körper etwas von den Kiemenpalten Unabhängiges und Verschiedenes ist. Er bleibt von der Schilddrüse getrennt und differenziert sich in eigenartiger Weise zu einem größeren oder kleineren Komplex von mit Zylinderepithel ausgekleideten Bläschen, welche Flüssigkeit, aber niemals Kolloid enthalten. Der Meinung von *Maurer* ist *Greil* auf Grund von Untersuchungen bei anuren Amphibien entgegengetreten; er beweist, daß es sich hier um eine letzte, durchaus selbständige Schlundtasche handelt und nennt die Anlage deshalb **ultimo-branchialen Körper**.

Bei den Vögeln ist dieser Körper ein aus soliden epithelialen Strängen bestehendes Gebilde, das kein Kolloid bildet und mit der Schilddrüse nicht verschmilzt [*Verdun (b)*].

bei Säugetieren ist dieses Gebilde in allen darauf untersuchten Embryonen nachgewiesen worden. Nach *Verdun (a)* ist der postbranchiale Körper ein Blindsack, der direkt in den Pharynx mündet. Oft schwindet er während der Entwicklung vollständig, in anderen Fällen (konstant bei der Katze) bleibt er als zentraler Hohlraum innerhalb der Schilddrüse bestehen. *Herrmann* und *Verdun*, sowie *Fusari (d)* fanden bei menschlichen Embryonen in der Nähe eines Epithelkörpers analoge zystische Bildungen. Über die Bildung von Kolloidbläschen im postbranchialen Körper liegt nur die Beobachtung von *Maurer (d)* bei *Echidna* (Ameisenigel) vor, doch vereinigt sich hier dieses Gebilde niemals mit der medianen Schilddrüse. In der Schilddrüse erwachsener Tiere (Kaninchen und Katze) fanden *Nicolas (d)* und *Kohn (a)*, eine gangartige Zyste oder zystische Hohlräume von anderen intrathyreoidal gelegenen Kiemenderivaten, insbesondere von einem Epithelkörperchen begleitet, welche sie als Rest des primären Lumens des postbranchialen Körpers deuten. Über den ultimobranhialen Körper und sein späteres Schicksal beim Schwein liegen aus neuester Zeit genaue Untersuchungen von *Badertscher* vor.

Beim Menschen sind in der normalen Schilddrüse von Neugeborenen von *Peucker*, in den atrophischen Schilddrüsen von Kretinen und Idioten von *Sophia Getzowa (a)* zystische Hohlräume beschrieben worden. Diese Zysten sind von soliden Zellhaufen oder solchen mit kleinerem Lumen begleitet, die ihrer histologischen Struktur nach weder der Thyreoidea noch der Parathyreoidea angehören und als ein Rest des Parenchyms des postbranchialen Körpers anzusehen sind. Diese Zellhaufen können den Ausgangspunkt für die Entwicklung einer *Struma postbranchialis* bilden (*Getzowa, Felsenstein*), die mit der großzelligen, kleinalveolären Strumaform (*Langhans*) identisches Aussehen aufweist. In einer späteren Arbeit gibt *Getzowa (c)* an, daß sie den postbranchialen Körper beim Menschen in sieben Fällen im ganzen 10mal, bald ein-, bald beiderseitig vorfand: in vier Fällen von erwachsenen Kretinen und Idioten mit atrophischer Schilddrüse, in einem Fall bei einem Neugeborenen mit normaler Schilddrüse einseitig, bei einem 9 cm langen Embryo beiderseitig mit entsprechend entwickelter Thyreoidea und endlich bei einem 3 Wochen alten athyreotischen Individuum beiderseitig. Der postbranchiale Körper kann also in verschiedenen Abstufungen persistieren.

*Schilder (b)* fand in Fällen von Mißbildung der Schilddrüse (Fehlen der Seitenlappen bei einem 5 Monate alten Kinde, Hypoplasie des einen Lappens bei einem Hunde und bei einer Ratte) zystische Bildungen, welche nach seiner Ansicht aus der lateralen Schilddrüsenanlage entstehen in analoger Weise, wie aus dem *Ductus thyreoglossus* indifferente Gebilde hervorgehen. Möglicherweise stellen sie den Rest des primären Lumens der lateralen Anlage dar.

Die Frage, ob dem postbranchialen Körper, bzw. der sogenannten lateralen Schilddrüsenanlage eine thyreoplastische Bedeutung zukommt oder ob dieses Gebilde sich frühzeitig, ohne Schilddrüsengewebe zu liefern,

rückbildet und nur in der Form von Zysten persistiert, könnte durch die Fälle von Schilddrüsenaplasie zur Entscheidung gebracht werden. Es liegen in der Literatur nach dieser Richtung mehrere genau untersuchte Fälle vor [*Maresch (a)*, *Peucker*, *Aschoff (b)*, *Erdheim (c)* (3 Fälle), *Dieterle (a)*, *Roussy* und *Clunet (a)* (2 Fälle), *Rocaz* und *Cruchet*, *Zuckermann (a)* (2 Fälle), *W. H. Schultze*]. In keinem Falle war an Stelle des postbranchialen Körpers Schilddrüsenengewebe nachweisbar. Man fand im Anschluß an das Epithelkörperchen IV zystische Bildungen mit niedrigem Epithel ausgekleidet, mit schleimigem oder auch kolloidem Inhalt gefüllt, welche als Rest des postbranchialen Körpers, beziehungsweise der indifferenten lateralen Schilddrüsenanlagen gedeutet wurden. Analoge einseitige Befunde zeigen die Fälle mit halbseitiger Schilddrüsenaplasie (*Erdheim*, *Zuckermann*). Wenn man nicht die unwahrscheinliche Annahme aufstellen will, daß der kongenitale Defekt sich auch auf die seitlichen Schilddrüsenanlagen erstreckte, so sprechen diese Fälle wohl dafür, daß der postbranchiale Körper keine thyreoplastische Funktion besitzt.

Allerdings hält *Groschuff (b)* die bei Schilddrüsenaplasie gefundenen zystischen Bildungen nicht für einen Rest des postbranchialen Körpers, sondern für einen zu abnormer Weiterentwicklung gelangten Rest der vierten Schlundtasche. Seiner Meinung nach liefern die postbranchialen Körper bei Säugern in allen Fällen ein drüsiges Parenchym.

*Schilder (b)* gelangt auf Grund der Untersuchung eines Falles von Mißbildung der Schilddrüse (Fehlen beider Schilddrüsenseitenlappen, Vorhandensein des Processus pyramidalis und eines Tumors des Ductus lingualis) zu dem Schlusse, daß dem postbranchialen Körper die Fähigkeit zukommt, normalerweise einen nicht näher bestimmten Anteil von Schilddrüsenengewebe zu produzieren. Demnach könnte eine totale Aplasie der Schilddrüse nur durch die gleichzeitige Aplasie der medialen und lateralen Anlage zustande kommen.

Neuestens beschreiben *Hammar* und *Hellmann* einen Fall von Thyreoaplasie, bzw. dystopischer Thyreohypoplasie. Von Schilddrüsenengewebe war nur ein ganz kleines, mit Schleimdrüsen dicht zusammenliegendes Rudiment am Foramen coecum und einige kleine Zysten nicht kolloiden Inhalts retrohyoidal vorhanden. Die dystopische Hypoplasie und ihre charakteristischen Verhältnisse, die hohe Lage, der kleine Umfang und die abnorme Gestalt der Schilddrüse werden durch eine frühzeitige Trennung der mittleren Schilddrüsenanlage von ihrem Anschluß an die Aortengabelung und sekundäre Ernährungsstörung erklärt. Als trennendes Moment käme vielleicht eine überreiche Entwicklung des Mesenchyms in Betracht. Am Halse wurden linkerseits eine kleine Thymus IV, jederseits eine kleine Zyste unbestimmter Natur (postbranchialer Körper oder Schlundtaschenrest IV) und ein als Parathyreoidea IV gedeutetes Epithelkörperchen gefunden. Auf Grund embryologischer Untersuchungen weisen die Autoren darauf hin, daß die Mitbeteiligung des postbranchialen Körpers an der Bildung des Schilddrüsenparenchyms beim Menschen als festgestellt be-

trachtet werden kann. Das aus diesem Körper entstammende Zellmaterial macht die für Schilddrüse charakteristische Differenzierung mit, wenn auch gegenüber der medianen Anlage eine Verspätung im Differenzierungsvorgange festzustellen ist. Wenn man in Fällen von Thyreoaplasie ein mit dem postbranchialen Körper identifizierbares Gebilde antrifft, so handelt es sich nicht lediglich um ein Stehenbleiben dieses Körpers auf einer Entwicklungsstufe, die dem Endstadium der normalen Entwicklung entspricht, sondern um ein in der Entwicklung rückständiges Gebilde. Und wenn man das Vorhandensein einer solchen Zyste bei Thyreoaplasie als sicheren Beweis ansah dafür, daß der postbranchiale Körper auch bei normaler Entwicklung keine Schilddrüsensubstanz bildet, so hat man offenbar übersehen, daß die normale Verknüpfung des postbranchialen Körpers mit dem Parenchym der medianen Schilddrüsenanlage einen Differenzierungsvorgang einleitet und gleichsam induziert, aus dem normales Schilddrüsenparenchym resultiert. Die zystische Beschaffenheit des postbranchialen Körpers ist eben ein Wahrscheinlichkeitsbeweis für das normale Vorhandensein einer solchen Induktion.

Hier sollen noch einige Daten über die **vergleichende Anatomie und Histologie der Schilddrüse** angeführt werden (*Guiart, F. D. Thompson*).

Bei *Amphioxus* und *Ammocoetes* ist die Schilddrüse gabelförmig verzweigt und hat noch eine Öffnung nach dem Pharynx.

Bei *Petromyzon* ist die Verbindung mit der Schlundhöhle bereits aufgehoben und die Schilddrüse besteht aus einer Anzahl von geschlossenen Bläschen, welche Kolloid enthalten [*Reese (a)*].

Bei den Knorpelfischen ist die Schilddrüse ein ziemlich großes Organ, welches am vorderen Ende der Aorta gegenüber der Gabelung der Kiemenarterien liegt [*Fergusson (b), Lombard, E. H. Norris*]. Histologisch zeigt sie die gleiche Struktur wie die Säugetierschilddrüse. Nach den Untersuchungen von *F. D. Thompson* enthält die Thyreoidea mancher Elasmobranchier nicht nur gewöhnliche Follikel, sondern auch mehrere kleine Körper, welche aus soliden epithelialen Zellmassen zusammengesetzt sind und als Homologa der Parathyreoidea und der Parathymus angesehen werden können.

Bei den Knochenfischen liegt die Schilddrüse unterhalb der Vereinigung der Kiemenbogen und umgibt das vordere Ende der Kiemenarterie. Histologisch besteht sie aus wenigen zerstreuten Bläschen mit niedrigem Epithel [*Gudernatsch (c)*].

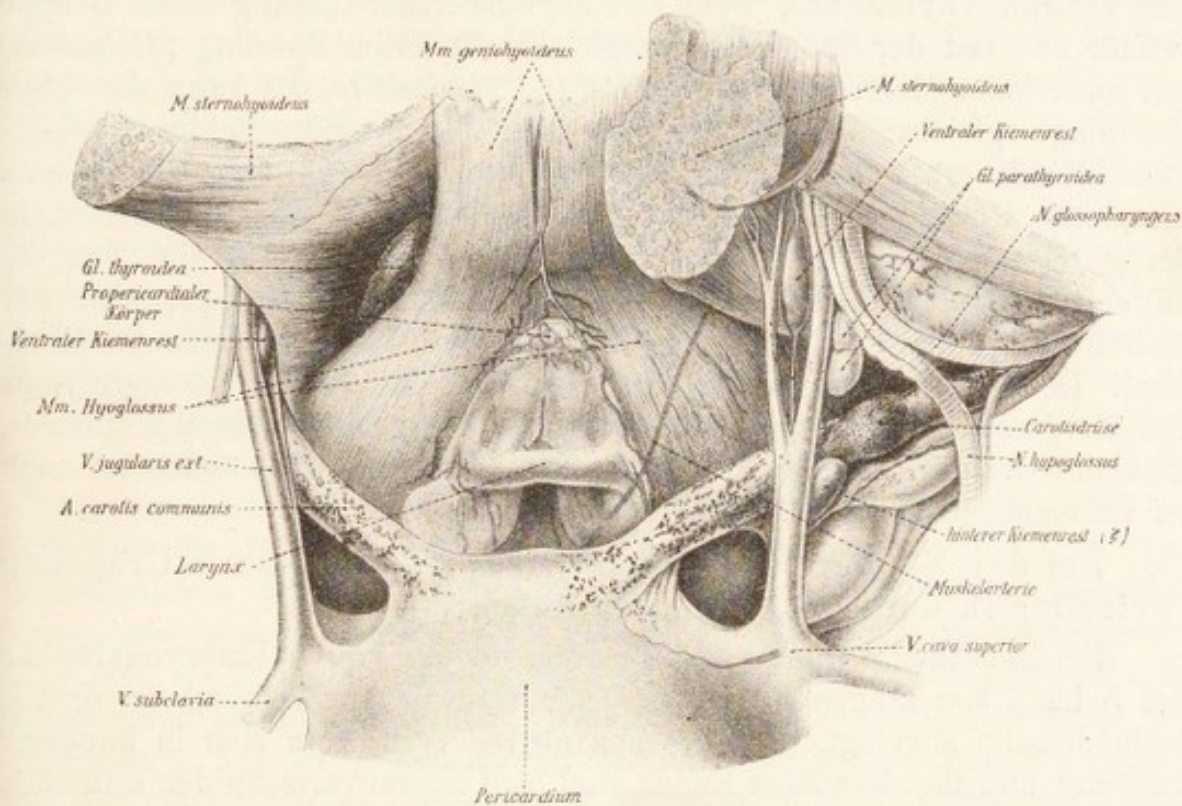
Bei den Amphibien ist die Schilddrüse am sorgfältigsten beim Frosch untersucht worden (*Bolau*). Sie liegt als ovales Körperchen beiderseits am Zungenbein. Die topographische Situation ist aus der Fig. 18 näher kenntlich. Histologisch besteht die Schilddrüse des Frosches aus einer Reihe von geschlossenen Bläschen, deren Wand mit einer einfachen Epithellage bekleidet ist und in den meisten Fällen kein interfollikuläres Gewebe erkennen läßt.

Bei den Reptilien ist die Schilddrüse in den meisten Familien unpaarig, bei den Eidechsen paarig und liegt direkt gegenüber dem Perikard [*Aimé (c), Doyon und Kareff*].

Bei den Vögeln findet sich die Schilddrüse in unmittelbarem Anschluß an die Thymusdrüse an der Trachea, beziehungsweise an den Bronchien als ein paariges Organ nahe bei den großen Halsgefäßen [*Pettit (h)*].

Bei den Säugetieren trifft man zum Teil die gleichen anatomischen Verhältnisse wie beim Menschen, bei vielen Arten fehlt jedoch der die zwei Schilddrüsenlappen verbindende Isthmus. Man trifft ein völliges Fehlen des Isthmus nach *Maurer (e)* bei den Monotremen, vielen Marsupialiern und Prosimiern, anscheinend bei allen Cetaceen, vielen Edentaten, manchen

Fig. 18.

Topographie der Schilddrüse und der branchiogenen Organe bei *Rana esculenta*. Eig. Präp.

Wiederkäuern<sup>7</sup> und Karnivoren (Fuchs, Katze, Hund), bei letzteren als Alterserscheinung. Ein rein bindegewebiger Isthmus findet sich bei Nagern (Maus, Ratte, Eichhörnchen) und einigen Karnivoren, während andere Nager (Kaninchen), Einhufer (Pferd), verschiedene Karnivoren und Wiederkäuer einen gut ausgebildeten parenchymatösen Isthmus zeigen.

**Thymusdrüse (Organogenese).** Bei allen Wirbeltieren, von den Cyklostomen an, entwickeln sich am Epithel der Kiemenspalten Wucherungen, welche sich zu Organen von lymphatischem Charakter ausbilden. Bei den niederen Wirbeltieren entstehen im allgemeinen epitheliale Knospen an der dorsalen Seite aller Kiemenspalten. Bei den anuren Amphibien (Fröschen) entsteht die Anlage der bleibenden Thymusdrüse ausschließlich aus der zweiten Schlundspalte; bei Eidechsen wird sie aus der zweiten und dritten



Spalte gebildet und bei Schlangen aus der vierten und fünften Kiementasche. Bei den Vögeln ist die Thymusbildung an die dritte und vierte Schlundtasche geknüpft; das Vorkommen von Thymusläppchen im postbranchialen Körper weist auf die Möglichkeit einer verspäteten Thymusbildung aus abortiven, hinter der vierten gelegenen Kiementspalte hin.

Während aber bei den niederen Wirbeltieren die dorsalen Seiten der Kiementspalten in ihrer epithelialen Auskleidung das Bildungsmaterial der Thymusdrüse liefern, geht sie bei allen Säugetieren aus der ventralen Epithelverdickung der Schlundspalten hervor, ist daher mit der Thymusdrüse der übrigen Vertebraten nicht streng homolog. Das Homologon der Thymus ist nach *de Meuron* in den Epithelkörpern der Säuger zu suchen. Nach *Maurer (c)* bildet sich bei der Eidechse nicht nur eine dorsale, sondern auch eine ventrale Thymus aus, welche er als eine Neuerwerbung dieser Gruppe auffaßt und mit der Säugerthymus gleichstellt. Beim Sperling (*Helgesson*) und auch beim Meerschweinchen [*Ruben, H. Rabl (c, d)*] kann die Thymusanlage gleichzeitig auf der ventralen und dorsalen Schlundtaschenwand lokalisiert sein. Französische Autoren [*Verdun (b)*] nehmen eine komplette Homologie zwischen den verschiedenen Vertebratenklassen in Bezug auf die Thymusentwicklung an und weisen darauf hin, daß die Thymus bei allen Amnioten eine auffallende Tendenz zeigt, sich der Medianlinie zu nähern; diese Tendenz erreicht bei den Säugern ihr Maximum. Der Gegensatz zwischen der ventralen Anlage der Säugerthymus und der dorsalen der übrigen Vertebraten ist übrigens kein durchgreifender, denn die Orientierung der Anlage an den Schlundspaltenwänden ist auch bei nahestehenden Spezies recht verschieden.

Bei den Säugetieren hat die Hauptthymus ihren Ursprung zweifellos in der dritten Schlundtasche.

Bei Menschen wird die Thymusdrüse in der vierten Embryonalwoche (bei 5 bis 7 mm langen Embryonen) als ventrale Ausbuchtung der dritten Schlundtasche angelegt. Die Thymusanlagen verlängern sich in kaudaler Richtung und ihre kaudalen Enden sind bald lateralwärts an den seitlichen Schilddrüsenanlagen vorbeigewachsen. Bei etwa 12 mm langen Embryonen schnüren sich die beiden Thymusanlagen von dem Schlundepithel ab; sie werden dann ganz und gar immer mehr kaudalwärts verschoben. Bei etwa 14 mm langen Embryonen findet man sie schon kaudalwärts von der Thyreoidea. Weiterhin nähern sich die kaudalen Enden der Thymusanlagen in der Medianebene und werden hier (unmittelbar vor der Trachea) bald durch Bindegewebe miteinander verbunden.

Bei fortgesetzter Verlängerung werden so immer größere Partien der paarigen Thymusanlagen miteinander zu einer scheinbar einfachen Bildung verbunden, die zuletzt im Mediastinum zu liegen kommt.

Am längsten behält die kraniale Partie der Thymusdrüse das paarige Aussehen. Hier findet man noch im dritten Embryonalmonate paarige Thymushörner, welche bis zur Thyreoidea hinaufreichen. Indem aber diese

später atrophieren, vermehrt sich der Abstand zwischen Thyreoidea und Thymusdrüse.

Relativ häufig findet man beim Menschen in Bezug auf die Zahl und Größe wechselnde Häufchen von Thymusgewebe, welche als abgetrennte Stücke der Hauptthymus angesehen werden müssen, die bei der Wendung des Organs gegen das Mediastinum höher oben liegen geblieben sind.

*A. Kohn (a)* lenkte zuerst die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen kleiner gesonderter Thymusläppchen, welche bei der Katze sowohl dem äußeren, als auch dem inneren Epithelkörperchen unmittelbar angeschlossen angetroffen werden. In der Mitte der Dorsalfläche der Schilddrüse wölbt sich ein Epithelkörperchen — das äußere — vor und dicht neben diesem liegt ein Thymusläppchen. Innerhalb der Schilddrüse, vollständig von ihrem Gewebe umschlossen, liegt das innere Epithelkörperchen wieder in innigster Verbindung mit einem Thymusläppchen. Entsprechend der für die Epithelkörperchen gewählten Bezeichnung unterschied *Kohn* auch die beiden Thymusläppchen als das äußere und das innere. Bei Hund und Ratte wurden gesonderte Thymusläppchen nur gelegentlich gefunden. Sie wurden auch von anderen Autoren an anderen Tieren wiederholt beobachtet, wenn auch nicht in jener strengen Regelmäßigkeit wie die Epithelkörperchen. *Schaper (c)* fand Thymusläppchen in der Schilddrüse beim Schaf. *E. Schmid* findet die äußeren, *Nicolas (e)* die inneren Thymusläppchen der Katze sehr konstant. *Symington* beschreibt gesonderte Thymusläppchen an der Schilddrüse des Faultieres (*Bradypus tridactylus*), *Kürsteiner (a, b)* an der des Menschen.

Erst durch die embryologischen Untersuchungen hat die Frage der akzessorischen Thymusläppchen eine weitere Klärung erfahren. Während die früheren Autoren die Thymusläppchen als den Rest einer ursprünglichen Beziehung zwischen Thymus und Thyreoidea angesehen hatten und noch *Jacoby (a, b)* das äußere wie das innere Thymusläppchen der Katze für variable, inkonstante Reste der von der dritten Kiementasche stammenden Hauptthymus hielt, wies *Groschuff (a)* nach, daß außer der eigentlichen, aus der dritten Tasche stammenden Thymus noch ein zweites, aus der vierten Tasche stammendes Thymusmetamer bei vielen Säugetieren vorkommt. Die nach seiner Ansicht durch die Vermittlung der seitlichen Schilddrüsenanlagen zustande kommende Einbeziehung der aus der vierten Tasche hervorgegangenen Gebilde in die Schilddrüse bedingt auch die Aufnahme des vierten Thymusmetamers in das Innere der Schilddrüse. So wird dieses zum inneren Thymusläppchen. Das äußere Thymusläppchen dagegen ist in der Tat ein variabler, häufig fehlender Rest der mit dem äußeren Epithelkörperchen anfänglich verbundenen Spitze der eigentlichen Thymus, stammt also aus der dritten Tasche. Die gleiche Darstellung der Entwicklung gab auch *Verdun*. Seither liegen weitere Beobachtungen über das Vorkommen der Thymus IV bei den Säugern vor. Ihr Vorkommen beim Menschen beschreiben *Hermann* und *Verdun*, *Groschuff*, *Kürsteiner* und *Erdheim (c)*. Der letztere Autor konnte in fünf Fällen das Thymusmetamer IV als ganz kleines Knötchen antreffen.

Von allen branchiogenen Organen ist die Thymus IV das variabelste, da es konstant bei keiner der untersuchten Spezies gefunden wird, am häufigsten noch bei den Wiederkäuern, ziemlich oft bei der Katze und Kaninchen, spurenweise auch beim Pferd, bei vielen Tieren niemals. Wie *Erdheim* bemerkt, ist mit Rücksicht darauf, daß ganze Säugerordnungen nach dieser Richtung noch unerforscht sind, die Möglichkeit zurzeit nicht ausgeschlossen, daß es wirklich Säuger mit konstant dimetamerem Thymustypus gibt.

Beim Menschen soll nach *Grosser* eine rudimentäre Thymusanlage I und II vorkommen, beim Kaninchen ist eine Thymus II gelegentlich gefunden worden.

Aus der **vergleichenden Anatomie und Histologie der Thymusdrüse**, die in *Hammars* „Fünfzig Jahre Thymusforschung“ und neuestens von *Sobotta (d)* erschöpfend dargestellt ist, sollen hier nur folgende für den Experimentator verwertbare Daten kurz erwähnt werden.

Die von *Leydig* (1852) zum ersten Mal richtig erkannte und beschriebene Thymusdrüse der anuren Amphibien (Frosch, Kröte) ist ein rundliches oder längliches, graugelbes, mitunter pigmentiertes Körperchen, das, von einem Aste der Art. cutanea magna mit Blut versorgt, in einem Lymphraume des Kopfes, dem Spatium thymicum, liegt. Man findet das Organ nach Wegnahme der äußeren Haut hinter dem Annulus tympanicus und Durchtrennung des M. depressor mandibulae, der vom Quadratbein nach hinten und oben zur Scapula zieht, auf der Fläche des M. cucullaris liegend, kaudalwärts von dem Ramus lateralis der Art. cutanea magna begrenzt. Bei Bufonen ist es mehr oberflächlich unter den Parotiden gelagert.

Bei den Schildkröten (*Emys europea*) findet man die Thymusdrüse an der Teilungsstelle des Art. subclavia und carotis communis als etwa 1 cm langen gelappten Körper jederseits.

Bei Vögeln liegt die Thymusdrüse als ausgesprochen paariges Gebilde von mehr oder weniger deutlicher Lappung am Halse und erstreckt sich in verschiedener Ausdehnung kranialwärts. Bei Hühnern endet sie schon in der Mitte des Halses, bei Sing- und Raubvögeln reicht sie bis zum Unterkieferwinkel hinauf. Bei jungen Hühnern sind jederseits bandförmige, aus 8—10 länglichen, graurötlichen Lappen bestehende Thymusdrüsen vorhanden.

Die Säugetiere lassen sich nach der Morphologie der Thymusdrüse in drei Gruppen einteilen: 1. solche, die Hals- und Brustthymus, 2. solche, die vorwiegend eine intrathorakal gelegene und 3. endlich solche, die rein zervikal gelegene Thymusdrüsen besitzen. Zwischen der Gruppe 1 und 2 sind zahlreiche Übergänge vorhanden.

Nach den genauen Angaben von *R. P. Rossi (d, e)* über das Verhalten der Thymusdrüse bei Schlachtieren findet sich beim Schwein eine fast ausschließlich am Halse gelegene Drüse, deren Brustabschnitt meist vollkommen verkümmert ist; beim Kalb eine unpaare mediane Brustdrüse und

zwei lange, fast bis an die Schädelbasis reichende Lappen der Halsdrüse. Beim Lamme sind die Verhältnisse völlig ähnlich, während bei der Ziege der Halsteil dünner und durch eine dünne Brücke mit dem dickeren Brustteil verbunden ist. Beim Pferde soll nach *Rossi* entgegen den älteren Angaben der Brustteil vollkommen fehlen.

Bei den zu Versuchen gewöhnlich verwendeten Hunden und Katzen ist die Thymusdrüse rein thorakal gelegen, bei der Katze speziell mediastinal mit zwei zervikalen Ausläufern. Die Thymusdrüse der Nager ist zumeist im Brustraume gelegen, es finden sich aber bei den verschiedenen Arten mehr oder weniger deutliche Ausläufer in die Halsgegend. Beim Maulwurf liegt das Organ ganz oberflächlich direkt unter dem Hautmuskel. Beim Meerschweinchen findet sich beiderseits der Trachea vom Kehlkopf beginnend eine paarige walzenförmige Drüsenmasse, die etwas verjüngt oberhalb der Thoraxapertur endet; ein Brustteil fehlt. Bei den Nagern und Insektivoren muß die Möglichkeit der Verwechslung mit dem braungelben Fettgewebe am Halse der sogenannten Winterschlaf- oder Fettdrüse berücksichtigt werden. Bei den Affen ist der größte Teil der Drüse intrathorakal, doch findet sich gerade bei *Macacus* ein Halsteil mit zwei Hörnern, die nahe an den Kehlkopf reichen.

**Die Epithelkörperchen.** Die Epithelkörperchen sind Kiemenspalten-derivate, welche bisher bei den Knochenfischen nicht aufgefunden werden konnten. Bei den Selachiern sind kleine Zellherde in der Schilddrüse als erste Spuren der Parathyreoidea IV gedeutet worden.

Bei den Amphibien waren die Epithelkörperchen schon lange bekannt und als Nebenschilddrüsen bezeichnet, weil sie neben einem irrtümlich als Schilddrüse gedeuteten Organ, dem ventralen Kiemenneste, liegen. Erst *Maurer (b)* brachte nähere Aufklärungen über ihre Entwicklung und ihren eigenartigen Bau. Bei den Anuren finden sie sich schon zur Larvenzeit, bei den Urodelen erscheinen sie erst nach der Metamorphose; ihre Bildung setzt den Verschluß der Kiemenspalte voraus. Bei Kaulquappen von *Rana* treten die Epithelkörperchen zu einer Zeit auf, da die inneren Kiemen sich ausbilden; sie entstehen als kompakte Epithelknospen am ventralen Ende der dritten und vierten Schlundspalte. Auch die zweite Schlundspalte bildet eine solche Knospe, aus welcher sich nach *Maurer* ein Epithelkörper und die Karotisdrüse ausbildet. Andere Autoren erblicken in der Karotisdrüse allerdings nur eine Wucherung der Gefäßwand ohne Beteiligung des Epithels der Kiemenspalte. Die letzte Kiemenspalte bildet keine Epithelkörperchen.

Die Epithelkörperchen beim Frosch lösen sich frühzeitig vom Mutterboden und behalten ihren epithelialen Charakter zeitlebens bei. Ihr Bau ist durchaus eigenartig und besteht aus spiralg ineinander geschobenen Zellsträngen, welche von einer zarten Bindegewebskapsel umschlossen werden. Eigenartig ist die Anordnung der kapillaren Blutgefäße unter dieser Kapsel (*Laurence-Hermann*). (Siehe Fig. 3 der Farbtafel I.) Ihre definitive Lagerung ist aus der Fig. 18 ersichtlich.

Bei den Reptilien fand *Verdun (c)* bei Eidechsen, Schlangen und Schildkröten mindestens zwei Paar Epithelkörper; es ist ihm aber nicht gelungen, in allen Fällen das Branchiomer zu bestimmen, dem sie angehören.

Nach *Aimé (b)* liegt bei der Schildkröte auf jeder Seite ein Epithelkörperchen an der Karotis und eines in die Thymussubstanz eingebettet. Diese Organe sind etwa 1 mm groß, rund, oval oder dreieckig und besitzen Fortsätze, die etwa ebensolang sind wie das Organ selbst.

Bei Vögeln sind die Epithelkörperchen Derivate der dritten und vierten Kiementasche und liegen ventral von der Thymusanlage der betreffenden Spalte. Nach *Verdun* bildet sich beim Hühnchen auch im Anschluß an den postbranchialen Körper noch ein weiteres Epithelkörperchen, welches demnach ein Derivat der fünften Schlundspalte darstellt.

Die Epithelkörperchen der Säugetiere entwickeln sich aus der dritten und vierten Kiementasche, doch unterscheiden sie sich in ihrem Verhältnis zur Thymusdrüse wesentlich von jenen der niederen Wirbeltiere. Sie entstehen nämlich nicht aus ventralen, sondern aus dorso-kranialen Verdickungen der Kiementaschen.

Aus den beiden Kiementaschen III und IV gehen die *Glandulae branchiales parathyreoideae* und *parathyimicae* III und IV hervor.

In dieser Vollständigkeit werden die Anlagen allerdings durchaus nicht immer gefunden, es scheint sogar, daß sie bisher bei keiner Spezies konstant vollzählig vorkommen [*Groschuff (a)*]. Die beständigste aller dieser Bildungen ist die Thymus III, sowie das Epithelkörperchen III, dessen Anlage bisher bei keiner untersuchten Art vermißt wurde. In der Regel finden sich die Anlagen beider Epithelkörperchen bei Schaf, Rind, Ziege, Katze, Hund, Pferd, Fledermaus, Mensch, ferner bei Dromedar, Kaninchen, bei Affen und Echidna. Die Anlage des Epithelkörperchens IV soll beim Schwein, Igel, Maulwurf, Meerschweinchen, Maus, Ratte und Seehund fehlen.

Im Verlaufe der weiteren Entwicklung erfährt der ganze Komplex der aus den Kiementaschen hervorgehenden branchiogenen Gebilde Lageveränderungen, welche durch ihre Beziehungen zu der definitiven Thymusdrüse und zur Schilddrüse bedingt sind.

Die dritte Kiementasche schnürt sich in toto vom Schlundrohr ab, so daß ihre Derivate: Thymus und Epithelkörperchen gewöhnlich in Zusammenhang bleiben. Nach *Pepere (d)* soll nicht nur ein Epithelkörperchen III vorhanden sein, sondern bei fast allen Säugetieren mit der Thymus III ein persistierendes, akzessorisches Parathyreoidealsystem zur Entwicklung gelangen, das in der Form von einzelnen Epithelzellgruppen und größeren Inseln parathyreoidealen Gewebes in der Thymus oder in der Region der Thymus zeitlebens nachweisbar ist. Tatsächlich bleibt das Epithelkörperchen vielfach der Thymus angeschlossen oder wenn es sich loslöst, bleibt ein Lappen der Thymus mit dem Epithelkörperchen in Zusammenhang,

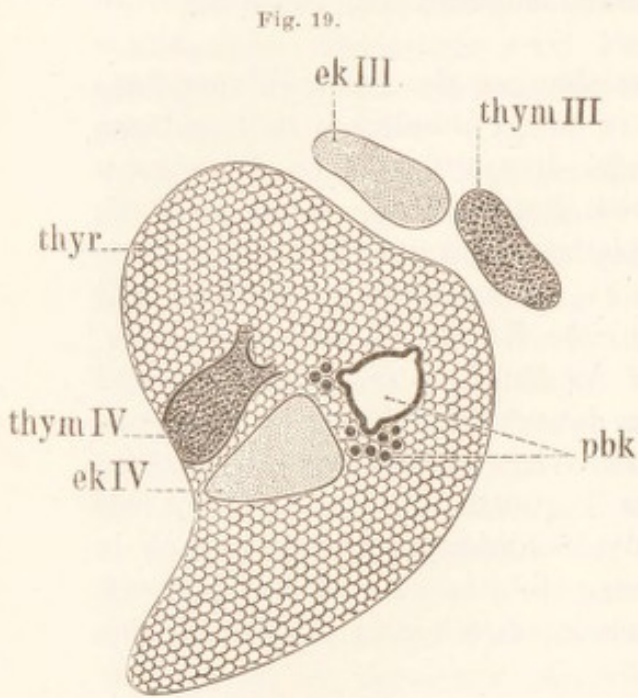
indem die Loslösung nicht an der Grenze, sondern im Thymusgewebe erfolgte.

Komplizierter gestalten sich die Beziehungen des Epithelkörperchens der vierten Kiementasche. Diese haben zu der gewöhnlichen rudimentären Thymus IV dieselbe Beziehung, wie die der dritten Tasche zu der eigentlichen Thymus. Im Verlaufe der weiteren Entwicklung, wenn sich die vierte Tasche vom Schlundrohr ablöst, bleiben nicht nur ihre beiden Derivate: Epithelkörperchen IV und Thymus IV in Verbindung, sondern mit diesen Teilen kommt auch der postbranchiale Körper in Zusammenhang. Diese Gebilde erlangen dann sekundären Anschluß an die Schilddrüse und so gelangt das Epithelkörperchen IV in das Innere der Schilddrüse (inneres Epithelkörperchen) und wird von einem Thymusläppchen und überdies häufig noch vom postbranchialen Körper begleitet. Das von *Peperé* als parathyreoidealer Gang bezeichnete, in der Schilddrüse, zuweilen auch in der Thymusdrüse anzutreffende, zystenartige Gebilde ist nach den neuesten Untersuchungen von *M. Robertson* wahrscheinlich mit dem postbranchialen Körper identisch.

Der Ausbildung und der definitiven Lagerung der branchiogenen Organe entsprechend kann man die Säugetiere in verschiedene Gruppen zusammenfassen, wobei zu bemerken wäre, daß in Bezug auf die definitiven Verhältnisse bei den einzelnen Tierarten und Individuen eine große Mannigfaltigkeit der anatomischen Lagerung anzutreffen ist.

Die vollkommenste Ausbildung erfahren die branchiogenen Gebilde bei den Wiederkäuern. Das Epithelkörperchen III bleibt in inniger Beziehung mit der Thymus III, befindet sich gewöhnlich an der Spitze der Thymus und gelangt mit dem Kopfteile derselben kranialwärts, so daß man beim jungen Schaf und der Ziege das Epithelkörperchen an der Teilungsstelle der Karotis mindestens 1—2 *cm* von der Schilddrüse entfernt vorfindet. Beim älteren Schaf liegt dieses Epithelkörperchen tiefer sakralwärts an der Karotis. Das Epithelkörperchen IV liegt bei manchen Wiederkäuern der Schilddrüse äußerlich an (Rind) oder im Innern der Schilddrüse eingebettet (Schaf). Beim Rind fand *R. P. Rossi (a, b)*, von den typischen Epithelkörperchen abgesehen, makroskopische Knötchen von akzessorischem Parathyreoidealgewebe, welche im Fettgewebe der Nackengegend, in der Thymus cervicalis und praecardialis, im Cavum praecardiale und im Mediastinum eingestreut sind. Auch bei Lämmern und Ziegen konnte er kleine, oft schon makroskopisch sichtbare Knötchen von Parathyreoidealgewebe der Trachea entlang antreffen.

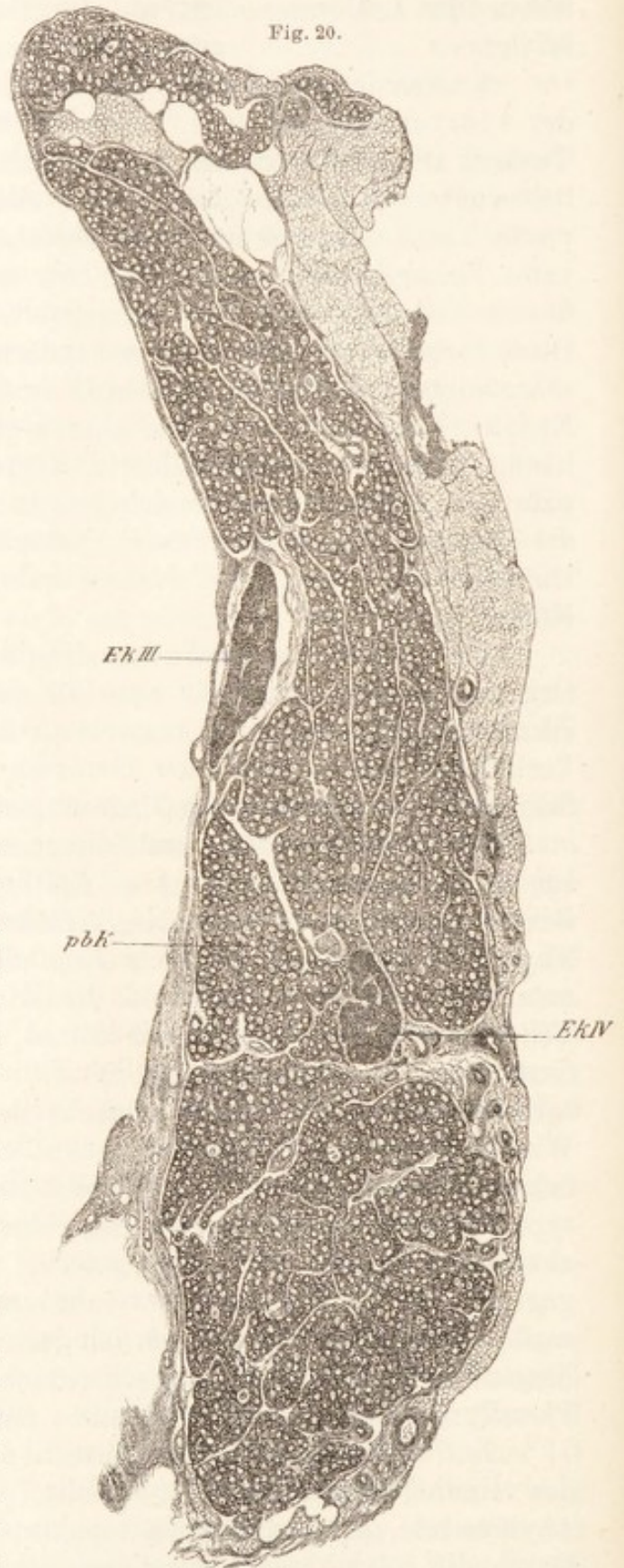
Bei der zweiten Gruppe, den Fleischfressern (Katze), findet sich das Epithelkörperchen III ebenfalls in Verbindung mit dem kranialen Thymusende, gelangt aber in topographische Beziehung zur Schilddrüse. Durch die Rückwärtslagerung der Schilddrüse kommen die Derivate der dritten Kiementasche lateral von der Schilddrüse zu liegen und man trifft das Epithelkörperchen III an der Dorsalfläche der Schilddrüse zumeist am oberen Pol, zuweilen auch in der Mitte an (äußeres Epithelkörperchen).



Schema der definitiven Verhältnisse der branchiogenen Organe der Katze. Nach A. Köhn.

Dabei kann ein Läppchen der Thy-mus mit dem Epithelkörperchen in Zusammenhang bleiben. Das Epithelkörperchen IV ist in das Innere der Schilddrüse verlagert und wird gewöhnlich in Verbindung mit Thy-musgewebe und zuweilen (nach *M. Robertson* in allen genau untersuchten Fällen) mit dem postbranchialen Körper mehr oder weniger tief im Innern der Schilddrüse angetroffen (inneres Epithelkörperchen) (Fig. 19 u. 20).

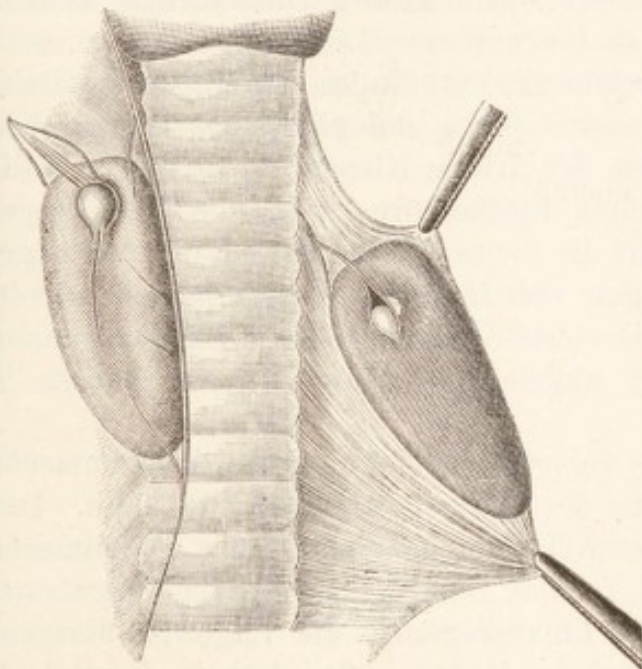
Analoge Verhältnisse liegen auch beim Hund (Fig. 21), Wolf, Dachs, Fuchs vor: das äußere Epithelkörperchen in einer Einbuchtung des oberen Schilddrüsenpoles, seltener entlang des oberen Gefäßstieles von der Schilddrüse weggerückt, das innere im oberen Drittel oder in der Mitte der Thyreoidea im Innern des Gewebes. Bei dieser Gruppe sind überzählige Epithelkörperchen ziemlich selten anzutreffen. Nach *Harvier* und *Morel* finden



Schilddrüse mit beiden Epithelkörperchen und dem Reste des postbranchialen Körpers (*pbk*) bei der Katze. Vergr. 11:1. Eigenes Präp.

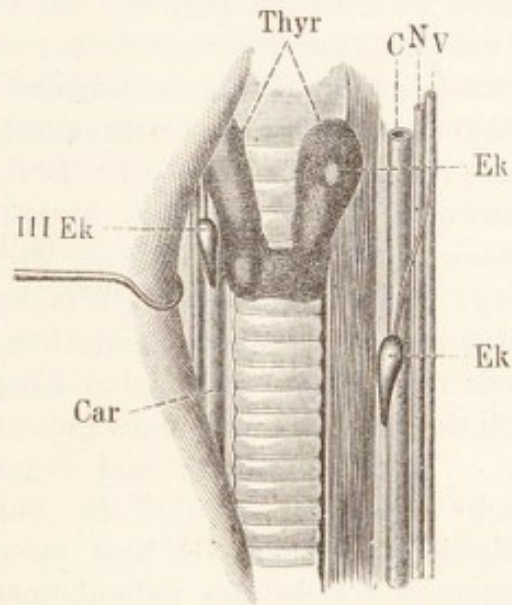
sich bei der Katze in maximal 1—2% der Fälle akzessorische Epithelkörperchen im Gewebe der Halsthymus. Neuestens geben *Farner* und *Klinger* (a) an, daß sie bei mikroskopischer Kontrolle an Serienschnitten bei der Katze fast immer sehr kleine akzessorische Epithelkörperchen in der Thymus angetroffen haben. Beim Hunde fand *Pepere*, sowie ich in zwei Fällen ein überzähliges Epithelkörperchen an der Aortenwurzel. *Pepere* erwähnt den Befund eines im Ganglion plexiforme vagi eingeschlossenen Epithelkörperchens von *Stazzi*. Nach *Marine* (g) findet sich bei Hunden bei genauer Untersuchung des Halses oder funktionell nachweisbar in ca. 5—6% der Fälle akzessorisches Parathyreoidealgewebe in einer solchen Menge, daß es die Folgen der Entfernung der Hauptepithelkörperchen verhüten kann.

Fig. 21.



Lage der Epithelkörperchen beim Hunde, links ist die Schilddrüse zurückgeschlagen. Eigenes Präp.

Fig. 22.



Lage der Epithelkörperchen beim Kaninchen. C=Carotis, NV=Nervus vagosympathicus. Eigenes Präp.

Beim Pferd fanden *Estes*, sowie *Bobeau* analoge Verhältnisse wie beim Hunde; das Epithelkörperchen III in naher Beziehung zum oberen Ende der Schilddrüse, das Epithelkörperchen IV unter der Schilddrüsenkapsel oder im Innern der Drüsensubstanz.

Bei einer dritten Gruppe von Tieren, deren Repräsentant das Kaninchen ist, gelangt das Epithelkörperchen III in der Regel kaudalwärts von der Schilddrüse. Man trifft beim erwachsenen Tiere dieses äußere Epithelkörperchen etwa  $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$  cm unterhalb der Schilddrüse, typisch an der Carotis angelagert, an einem zarten arteriellen Gefäßteil hängend. Es ist etwa 4—6 mm lang,  $1\frac{1}{2}$  mm breit und hat ein Gewicht von 4—6 mg. Das Epithelkörperchen IV steht mit der Schilddrüse in Verbindung und ist im Innern derselben zu finden (Fig. 22). Nach *Erdheim* und *Pepere* sind beim Kaninchen zahlreiche akzessorische Epithelkörper-



chen in der Thymus nachzuweisen, die offenbar Abkömmlinge der dritten Kiementasche darstellen. *Haberfeld* und *Schilder (b)* konnten in allen untersuchten Kaninchenthymen Epithelkörpergewebe nachweisen. Die Mehrzahl der akzessorischen Epithelkörperchen in der Thymus ist mehr gegen die Basis der Thymus gelegen, doch finden sich nicht selten auch größere Körperchen in der Spitze. Sie liegen gewöhnlich zwischen Thymusläppchen interlobulär, doch finden sich auch solche, die in das Thymusparenchym eingebettet sind, so daß die Zellen der Thymus direkt an die Zellen des Epithelkörperchens stoßen. Die Zahl und Größe der akzessorischen Epithelkörperchen ist wechselnd. Die Autoren konnten bis zu 26 Epithelkörperchen in einer Thymus nachweisen. Die Größe dieser akzessorischen Organe in der Thymus ist oft beträchtlich und übertrifft bisweilen in bedeutendem Maße die der Hauptepithelkörperchen in der Schilddrüse.

Über die Altersanatomie der Parathyreoidea beim Kaninchen liegt eine nach den Richtlinien der Konstitutionsforschung *Hammars* in seinem Institute ausgeführte Arbeit von *A. Bjure* vor.

Bei den übrigen Nagern liegen die Verhältnisse komplizierter. Beim Meerschweinchen trifft man typischer Weise nur zwei Epithelkörperchen an, welche man ebenso für Derivate der dritten Kiementasche hielt wie die zuweilen vorkommenden überzähligen Epithelkörperchen, da man angenommen hat, daß bei dieser Tierart die vierte Tasche nur rudimentär angelegt ist. Aus neueren Untersuchungen von *H. Rabl (d)* geht jedoch hervor, daß auch beim Meerschweinchen die vierte Kiementasche im Zusammenhang mit dem ultimobranchialen Körper angelegt wird und sich im ganzen in einen Epithelkörper umwandelt.

Bei der Maus und Ratte verschwindet die vierte Kiementasche sehr frühzeitig, so daß die Anlage des Epithelkörperchens IV fehlt. Das Epithelkörperchen III liegt im oberen Drittel der Schilddrüse am hinteren äußeren Rande des Seitenlappens in das Schilddrüsengewebe eingebettet oder über die Oberfläche desselben hinausragend; die Lage ist übrigens recht variabel. *Erdheim (g)* fand bei der Ratte außer dem in der Schilddrüse gelegenen Körperchen nur selten noch ein zweites größeres, in jedem Falle aber eine mehr oder minder große Zahl von kleinen und kleinsten akzessorischen Epithelkörperchen auf der Strecke zwischen Hauptepithelkörper und Thymusspitze verstreut, in und an der Schilddrüse, unterhalb des unteren Schilddrüsenpols, um die Thymusspitze herum oder in der letzteren. Nach *Farner* und *Klinger (a)* finden sich bei Ratten in 12% atypisch gelagerte Epithelkörperchen bei der histologischen Untersuchung der Halsorgane.

Von den Insektenfressern wurde in Bezug auf den Maulwurf von *Verdun* behauptet, daß ihm das Epithelkörperchen III fehle; es soll zwar in der Anlage vorhanden sein, aber sehr bald spurlos verschwinden. Das einzige Paar Epithelkörperchen, das sich bei diesem Tiere findet, soll nach *Verdun* aus der vierten Kiementasche hervorgehen. Doch zeigte *H. Rabl (d)*, daß auch beim Maulwurf und bei der Spitzmaus das vor-

handene Epithelkörperchen ein Derivat der dritten Tasche bildet; er bemerkt überdies, daß bei dieser Tierart das Epithelkörperchen nicht bloß aus einem dorsalen Divertikel, sondern aus der ganzen Kiementasche hervorgeht.

Eine nächste Gruppe repräsentiert der Mensch. Hier liegt das Epithelkörperchen III am aboralen Rande der Dorsalfläche des Schilddrüsenlappens (äußeres und unteres Epithelkörperchen). Fragmente, welche sich von diesem Epithelkörperchen ablösen, bilden das akzessorische Thymoparathyreoideal-system von *Peperé*. Das Epithelkörperchen IV (oberes Epithelkörperchen) liegt beim Menschen gleichfalls außerhalb der Schilddrüsenkapsel und gewöhnlich am oberen Rande der Schilddrüse, kranialwärts vom Epithelkörperchen III. Bei Affen trifft man die beiden Epithelkörperchen extrakapsulär der lateralen Schilddrüsenfläche angelagert. Bei *Macacus Rhesus* liegt häufig ein äußeres Epithelkörperchen an der lateralen Fläche ungefähr in der Mitte der Schilddrüse, seltener am oberen oder unteren Pole. Den anderen Epithelkörper findet man in der Mitte des Organes nahe der inneren Fläche in die Substanz der Schilddrüse eingelagert; dieses Körperchen ist gewöhnlich das größere. Akzessorische Körperchen wurden nicht gefunden.

# Anatomie und Histologie der Glandula thyreoidea und der Glandulae parathyreoideae.

## Glandula thyreoidea.

**Anatomie.** Die im allgemeinen halbmond- oder hufeisenförmig gestaltete Schilddrüse des Menschen besteht aus zwei an den Seitenflächen des Kehlkopfes gelagerten Seitenlappen, welche durch ein mittleres Stück, den Brückenlappen (Isthmus), miteinander verbunden sind. Fast bei jedem dritten Individuum findet sich ein mittleres Horn, der Processus pyramidalis (Pyramide de L'Alouette), vor (*Zoya*), der sich bis zum Körper des Zungenbeins erstrecken kann. In manchen Fällen reicht der Isthmus bis zum 6. Trachealring herab oder er fehlt vollständig.

Die mannigfach vorkommenden Abnormitäten in der Größe, Form und Lagerung der Schilddrüse, welche für die Kropfoperation von Bedeutung sind, sind von *Marshall* (1895) zusammengestellt worden.

Die Größe und das Gewicht der menschlichen Schilddrüse unterliegt großen individuellen Schwankungen, für welche zum Teil die geographische Lage des Abstammungsortes verantwortlich gemacht werden kann. Es sei nur auf die Unterschiede der Schilddrüsen aus der norddeutschen Tiefebene und aus dem schweizerischen Hochgebirge hingewiesen. Als Durchschnittsangaben seien für den erwachsenen Menschen angeführt:

mittlere Länge 5—8 cm, Breite 2—4 cm, Dicke 1·5—3 cm.

Das Gewicht des Organs beträgt je nach dem Ursprungsort 25 bis 60 g, nach *Castaldi*<sup>1)</sup> für die Florenzer Gegend 21 g; beim Neugeborenen 0·15%, beim Erwachsenen 0·05—0·04% des Körpergewichtes. Der Thy-

reoida-Index  $\left( \frac{100 \times \sqrt[3]{\text{Thyr.-Gewicht}}}{\text{Körperlänge}} \right)$  ist nach *Castaldi* im 1.—7. Lebensjahre 151·2, im 7.—14. 139·9 und steigt bis zum 21. Lebensjahre auf 164·2.

Die Schilddrüse der geschlechtsreifen Frau ist durchweg größer und schwerer als die des Mannes. Der Geschlechtsunterschied dürfte erst in der Pubertät manifestiert werden. Die Angabe von *Perrando*, daß die

<sup>1)</sup> *Castaldi L.*, Variazioni del peso della ghiandola tiroide. Arch. it. anat., 18. Suppl. 1921.

Schilddrüse schon bei weiblichen Foeten und Neugeborenen voluminöser sei als bei männlichen, wird neuestens von *Castaldi* bestritten.

Im Alter erfährt die Schilddrüse eine übrigens individuell stark variable Volumsabnahme.

Akzessorische, vom Hauptorgan örtlich getrennte Schilddrüsenläppchen (*Glandulae thyreoideae aberrantes* oder *accessoriae*), deren Genese bereits erörtert wurde, finden sich in einem dreikantigen Bezirke, dessen Spitze vom Aortenbogen und dessen Basis vom Unterkieferrande gebildet wird [*Wölfler (a)*]. Die Hauptmasse liegt kranial vom Hauptorgan, oberhalb des Zungenbeins, als *Glandula epihyoidea*, *suprahyoidea*, *hyoidea* und *praehyoidea*. Für die menschliche Pathologie sind insbesondere die unteren Nebenschilddrüsen, die *Glandulae infrahyoideae*, als die Grundlagen retrosternaler und intrathorakaler Kröpfe von Bedeutung.<sup>1)</sup>

Im Tierexperiment muß mit dem Vorkommen akzessorischer Schilddrüsen gerechnet werden. Auffallend häufig findet man bei Hunden kleine, aus Schilddrüsen Geweben bestehende Knötchen im Fettgewebe an der Aortenwurzel (Fig. 23), die sogenannte Aortendrüse von *Wölfler*.

Bemerkenswert ist der große Gefäßreichtum der Schilddrüse, welche von 3—5 großen Arterien, u. zw. den *Aae. thyreoideae superiores* aus der *Carotis externa* und den *Aae. thyreoideae inferiores* aus *Subclavia* bzw. deren *Truncus thyrocervicalis* und in etwa 10 Prozent der Fälle von der aus der *Aorta anonyma* oder rechten *Carotis communis* oder *Subclavia* stammenden *Arteria thyreoidea ima* mit Blut versorgt wird. Eine genauere Untersuchung der Gefäßversorgung der Schilddrüse des Menschen, des Hundes und der Katze liegt aus neuerer Zeit von *Major (a)* vor. *Tschuewsky* bestimmte mit Hilfe der *Hürthleschen* Stromuhr den Blutstrom in der Schilddrüse beim Hunde und fand, daß dieses Organ eine außerordentlich große Blutversorgung aufweist.<sup>2)</sup> Nach seiner Feststellung fließt die gesamte Blutmenge des Hundes in einem Tage 16mal durch die Schilddrüse.

Die Abfuhr des Blutes wird durch die drei Gruppen der in die *Jugularis interna* mündenden oberen, mittleren und unteren Schilddrüsenvenen, denen sich die inkonstante *Vena thyreoidea ima* beigesellt, besorgt. Alle Venenwurzeln bilden untereinander an der vorderen lateralen Fläche der Drüse durch Anastomosen ein mächtiges klappenloses Geflecht.

<sup>1)</sup> Zusammenstellung der einschlägigen Fälle bei *Wuhrmann* (1896) und im Sammelreferate von *Kreuzfuchs (b)*.

<sup>2)</sup> Das Stromvolum pro 100 g Organ und pro Minute beträgt nach *Tschuewsky* in abgerundeten Zahlen für

hintere Extremität . . . . .	5 cm <sup>3</sup>
Skelettmuskel, Ruhe . . . . .	12 "
Kopf . . . . .	20 "
Niere . . . . .	100 "
Schilddrüse . . . . .	560 "
Nebenniere ( <i>K. O. Neumann</i> ) . . . . .	6—700 "

Fig. 23.



Akzessorische Schilddrüse im Fettgewebe an der Aortenwurzel des Hundes. Eig. Präp. Vergröß. 21:1.

Die reichlich vorhandenen Lymphbahnen münden in die tiefen Halsdrüsen.

**Histologie.** In einer früheren Entwicklungsperiode ist die Schilddrüse eine zusammengesetzte, verästelte, tubulöse Drüse mit einem Ausführungsgang (Ductus thyreoglossus), der am Foramen coecum mündet, aber noch in der Embryonalzeit bis auf einzelne Reste obliteriert. Am Schlusse der Entwicklung bilden sich an den Zellschläuchen vielfach Erweiterungen aus, welche dann durch die wuchernden Gefäße und Bindegewebszüge voneinander getrennt werden. Vom vierten Fötalmonate ab ist diese Ausbildung vollendet [*C. Hesselberg (a)*]. Von da ab und in der entwickelten Schilddrüse findet man nur die aus Zerschnürung der embryonalen Drüsenröhrchen und ihrer Ausbuchtungen hervorgegangenen Bläschen oder Follikel, welche jetzt miteinander nicht mehr verbunden sind und keinen Ausführungsgang besitzen.

Die Schilddrüse ist von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen, von welcher Verbindungsbänder zum Schild- und Ringknorpel, zum Zungenbein und zu den oberen Trachealringen, ferner auch Aufhängemuskeln (*Mm. levatores glandulae thyreoideae*) ihren Ursprung nehmen und anderseits Gefäße und Nerven führende Fortsätze sich in die Tiefe erstrecken und das Organ in Lobi und Lobuli abteilen.

In den Interstitien der Schilddrüsenlappen und -läppchen findet sich bei normalen Individuen aller Altersstufen und beiderlei Geschlechts lymphadenoides Gewebe bald streifenförmig, bald in Form von rundlichen Herden in mehr oder minder großer Reichlichkeit und Ausdehnung, nach den Untersuchungen von *Simmonds (m)* in einer Häufigkeit von über 5%, bei Männern seltener, bei weitem am häufigsten dagegen bei Frauen jenseits des 30. Jahres. Berücksichtigt man nur die Individuen jenseits des 30. Jahres, so finden sich die Herde bei 3% der Männer und 15% der Frauen in normalen Schilddrüsen ebenso wie in Kröpfen.

Das blutreiche Parenchym der Schilddrüse besteht aus einem bindegewebigen, netzförmig angeordneten Stroma, in dessen Maschen die durchaus nicht immer rundkugeligen, oft sogar sehr unregelmäßig gestalteten Drüsenbläschen (Follikel) eingelagert sind.

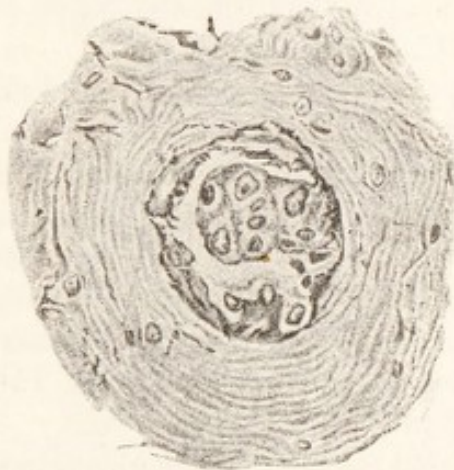
Die einzelnen Follikel, die in der normalen Drüse keine Membrana propria besitzen, sind von allen Seiten von Kapillaren umgeben. Die Gefäße werden, wie *Wegelin (a)* mit Hilfe der Fibrillenfärbungsmethode von *Bielschowsky-Maresch* gezeigt hat, von feinsten Fasern umspinnen, die von den Kollagenfasern der Schilddrüse abstammen und in ihren Eigenschaften echten Gitterfasern entsprechen [*Signore, Kolmer (c)*]. Die Kapillaren liegen den Epithelzellen ganz direkt an, bisweilen stülpen sie, indem sie sich ausbuchten, die Epithelzellen gegen das Lumen vor. Eine besondere morphologische Eigentümlichkeit der Schilddrüsengefäße bilden die von *M. B. Schmidt (b)* zuerst beschriebenen Arterienknospen, umschriebene, hügelartig in das Lumen vorspringende Verdickungen der Intima der kleinen Arterien (Fig. 24).

Die Schilddrüsenfollikel sind mit einem kubischen oder zylindrischen Epithel ausgekleidete, gegeneinander zumeist vollkommen abge-

schlossene Hohlräume von wechselnder Größe und Form, die auch von dem Füllungszustande mit dem Sekretstoffe abhängig ist. Hohes kubisches oder gar Zylinderepithel in den Drüsen Erwachsener deuten auf eine Hyperplasie hin.

An vielen Stellen der Schilddrüse findet man die Epithelzellen nicht nur in einfacher Lage als Auskleidung von Bläschen, sondern in einzelnen Nestern, Strängen oder größeren Haufen zusammenliegend. Namentlich bei jugendlichen Individuen und manchen Tierarten, wie z. B. beim Kaninchen, trifft man die Follikel weniger zahlreich und verhältnismäßig viel interfollikuläres Epithelgewebe. Zuweilen handelt es sich bei diesen Zellmassen um flach getroffene Follikelwandungen oder um kleine seitliche Ausbuchtungen der Follikel. Doch reicht diese Deutung nicht für alle Fälle hin und es ist zweifellos, daß Epithelzellen von demselben Charakter wie diejenigen, welche die Follikel auskleiden, auch in

Fig. 24.



Arterienknospen in einer Berner Schilddrüse.  
Elastikafärbung Weigert. Nach E. Sanderson-Damberg.

Form von soliden Massen als interfollikuläres Zellgewebe vorkommen. Eine gewisse Ähnlichkeit dieses Gewebes mit dem Gewebe der Epithelkörper ist unverkennbar und führte manche Untersucher zu der Annahme eines Überganges von Schilddrüse in Parathyreoidealgewebe. Das interfollikuläre Epithelgewebe stellt zweifellos einen minder gereiften, jugendlichen Typus der Schilddrüsenstruktur dar und sein gehäuftes Vorkommen in Drüsen Erwachsener kann als Kennzeichen einer funktionellen Hyperaktivität und einer lebhafteren Proliferation angesehen werden.

Die Epithelzellen der Schilddrüse sind zweifellos die spezifisch sezernierenden

Elemente; sie zeigen mitochondriale Strukturen, die man nach dem heutigen Stande der Kenntnisse als Vorstufen der Sekretkörnchen betrachtet, sie zeigen regelmäßig mehr oder weniger reichliche körnchenartige Strukturen, die im allgemeinen zweierlei Art sind, Fettkörnchen und Sekretgranula im engeren Sinne.

Die Drüsenzellen enthalten bei manchen Tieren und beim Menschen mit Ausnahme des ersten Lebensmonates im zentralen, dem Follikellumen zugekehrten Saume eine wechselnde Anzahl von kleinen und größeren, stark lichtbrechenden, nach den Reaktionen beurteilt, aus ölsäurehaltigem Fett bestehende Körnchen, deren Anzahl im Laufe des Lebens bis zum Greisenalter kontinuierlich zunimmt und die mit der Kolloidsekretion nichts zu tun haben, aber vielleicht mit der Bildung des inneren Sekretes der Schilddrüse in Zusammenhang stehen [*Erdheim (b)*]. Bevor wir die eigentlichen Drüsengranula erörtern, sei zunächst die Sekrets substanz besprochen.

Den Inhalt der Follikel bildet eine eigenartige als Schilddrüsenkolloid bezeichnete Substanz. Diese nur morphologisch, aber nicht chemisch definierte Kolloidsubstanz findet sich nicht nur in der Thyreoidea, sondern anderwärts, z. B. in manchen Epithelkörperchen oder in den Follikeln der Pars intermedia der Hypophyse; sie ist bald mehr fest, bald mehr weich und dünnflüssig, in Wasser, Alkohol, Äther und verdünnten Säuren unlöslich, in Essigsäure und starken Alkalien aufquellend und erweist sich im allgemeinen als azidophil. Sie färbt sich mit sauren Anilinfarbstoffen, insbesondere mit Eosin, zeigt bei der Färbung nach *van Gieson* einen orangefarbenen Ton, während das Bindegewebe, sowie das Hyalin leuchtend fuchsinrot gefärbt ist. Im allgemeinen wird das Kolloid durch basische Anilinfarbstoffe, sowie durch Hämatoxylin und spezifische Schleimfärbemittel nicht gefärbt, doch erscheint es manchmal leicht basophil. Das Kolloid reicht unmittelbar an den freien Saum der Epithelzellen und füllt auch, abgesehen von zufälligen Vakuolenbildungen, den Follikelraum ganz aus. Gewisse Fixationen, z. B. mit Sublimat, bedingen eine starke Schrumpfung, Retraktion und anscheinende Vakuolisierung im Kolloid.

Nach den unter meiner Leitung durchgeführten vergleichenden Untersuchungen von *Laurence Herman* ist die beste Fixationsmethode für das Schilddrüsenkolloid 5%ige Karbolsäure. Von *A. P. Jones* ist eine Methode angegeben worden, welche bis zu einem gewissen Grade den Nachweis von Jodothyrim im Kolloid gestatten soll. Er fand nämlich, daß nach vorangehender Fixation mit Sublimat oder *Zenker* und nachträglicher Härtung in 70%igem Alkohol das Kolloid eine verschiedene Affinität für die einzelnen Bestandteile der *Malloryschen* Farblösung aufweist, für das Orange-G. eine größere als für Anilinblau. Das erstere wird aber durch Jod oder Jod-Quecksilberverbindungen entfärbt, während das letztere durch Jod nicht angegriffen wird und infolgedessen auch jodhaltiges Kolloid färbt. Blaufärbung des Kolloids zeigt also die Anwesenheit von Jodothyrim an, während bei Abwesenheit dieses Stoffes Orangefärbung eintritt. *Tatum*, der in einer früheren Arbeit (*Jones und Tatum*) mit Hilfe dieser Methode die Veränderungen des Kolloids bei hypo- und hyperthyreoidalen Zuständen demonstrieren wollte, kommt jedoch in einer neueren Mitteilung (*d*) zu dem Ergebnisse, daß die auf diese Färbemethode gegründeten Schlußfolgerungen über die chemische Zusammensetzung des Kolloids nicht stichhältig sind.

Neben dem Kolloid, vereinzelt roten Blutkörperchen und Kristallen sind im Follikel noch normale, gut erhaltene, sowie in verschiedenen Stadien des Zerfalles und der Resorption befindliche Epithelzellen anzutreffen, die zum Teil in toto vom Epithel in das Follikellumen ausgestoßen worden sind, zum Teil von zerfallenen Follikelepithelien abstammen. Diese Epitheldesquamationen sind, wie die mit großer Vorsicht durchgeführte Präparation des Schnittmaterials zeigt, manchmal als ein intravitaler Vorgang anzusprechen.



Das in den Follikeln eingeschlossene Kolloid wird übereinstimmend von fast allen Autoren als Sekretionsprodukt der Epithelzellen betrachtet. Nur in geringem AusmaÙe soll dasselbe auch durch Untergang von Zellen entstehen.

Neuestens vertritt *Quillebeau* auf Grund von Versuchen an Schilddrüsen, die im Wärmeschrank in einer Nährlösung gehalten waren, die Anschauung, daß die Sekretion analog der Milchdrüse durch Einschmelzung und Desquamation der Epithelien stattfindet.

Nachdem schon *Biondi (a)* das intrafollikuläre Kolloid als Produkt der sekretorischen Tätigkeit der Follikularepithelien angesprochen hatte, unterschied dann *Langendorff (a)* in den mit *Ehrlich-Biondi* gefärbten Schilddrüsenschnitten Hauptzellen und Kolloidzellen, die ersten ungefärbt, die letzteren rot mit grünen Kernen als funktionelle Zustände des sezernierenden Epithels. Der Sekretionsvorgang in der Schilddrüse wurde seither von mehreren Autoren [*Andersson, Bozzi, Galeotti, Hürthle, L. R. Müller (a), E. Schmid*] genauer studiert. Auf Grund dieser Untersuchungen wird heute fast allgemein angenommen, daß im Protoplasma der Epithelzellen spezifische Körnchen gebildet werden, welche weiterhin aufquellen und dann in Form von kleineren oder größeren Tröpfchen aus dem Zelleibe austreten und den Inhalt der Follikel bilden. Entsprechend den einzelnen Phasen in der sekretorischen Tätigkeit der Zellen sind in denselben Strukturveränderungen wahrzunehmen. So findet man neben den gewöhnlichen zylindrischen Epithelzellen mit fein gekörntem Protoplasma große, gequollene, helle Zellen mit einem kleineren oder größeren Tröpfchen im Protoplasma und endlich schmale, dunkelgefärbte, homogene, auf Flächenschnitten sternförmige Zellen, welche offenbar ihren flüssigen Inhalt bereits abgegeben haben.

Nach den auf einem eigenen Färbeverfahren (Formalinfixation, dünne Paraffinschnitte, Färbung mit polychromen Methylenblau 6 Minuten, Differenzierung mit 25 %iger wässriger Tanninlösung und schließlich Färbung mit *Unnascher Säurefuchsin-Tanninlösung*) basierenden Untersuchungen von *E. J. Kraus (f)* produziert die einzige Zellart der menschlichen Schilddrüse, die fuchsinophile Zelle, das anfänglich schwach fuchsinophile Sekret, das durch Eindickung und Zelleinschmelzung zum zäheren, homogenen Kolloid wird. Dieselbe Zellart geht aber auch in eine fuchsinophobe Modifikation über, welche gerbsäurefeste Granula bildet und diese wandeln sich, in das Follikellumen sezerniert, zu einer zweiten gerbsäurefesten Kolloidart um.

Der Follikelinhalt liegt in gut fixierten, am besten in Osmiumessigsäuregemischen oder in 5%iger Karbolsäure konservierten Präparaten dem Follikelepithel überall dicht an. Die manchmal vorfindlichen Vakuolen sind zweifellos Artefakte, welche durch eine Retraktion des Kolloids von der Follikelwandung entstehen. Der ursprüngliche dünnflüssige Follikelinhalt wird mit dem zunehmenden Alter dichter, nimmt an Färbbarkeit

zu und erlangt durch Eindickung und sekundäre Veränderungen die eigenartige Kolloidbeschaffenheit. Zuweilen scheiden sich aus der flüssigen Substanz festere basophile Kolloidkörner aus.

In einer in neuester Zeit unternommenen genauen Untersuchung über die qualitativen Variationen des Schilddrüsenkolloids fand *Buscaino (a)* eine Reihe von Besonderheiten im Kolloid der in Formalin gehärteten und mit dem Gefriermikrotom geschnittenen Schilddrüse des Menschen. Solche sind: oktaedrische Kristalle, die, nach ihren mikrochemischen Reaktionen beurteilt, eiweißartiger Natur sein müssen und außer anderen noch aromatische Gruppen mit Oxyphenylstruktur enthalten dürften. Sie wechseln an Größe und Zahl und sind nur selten, u. zw. eher im normalen als im chromophilen Kolloid anzutreffen. Neben diesen Kristallen finden sich auch solche von Kalziumoxalat und andere organischer Natur.

Das Kolloid selbst fand *Buscaino* in verschiedenen Modifikationen: das chromophile Kolloid, gekennzeichnet durch seine große Farbenspezifität insbesondere zu Nilblau und Mallory-Farbstoff, am häufigsten in solchen Follikeln, in welchen eine Retraktion des Kolloids von der Epithelialwand und Degenerationen der letzteren zu sehen sind; das sudanophile Kolloid, das sich gegenüber dem normalen und dem chromophilen, die sich mit Sudan III und Delafield-Hämatoxylin intensiv blau färben, in Sudan III in rötlichgelber Farbe erscheint, in erweiterten Follikeln, häufig auch in den interfollikulären Räumen in Begleitung und in der Folge von Hämorrhagien vorkommt. Das letztere Kolloid scheint identisch zu sein mit dem von *Parhon* und *Emiu* als chromophiles bezeichneten, in Hämatoxylin-Eosin oder in *van Gieson* sich in der Mischfarbe färbenden Kolloid, denn diese Autoren betonen besonders, daß sich dieses Kolloid niemals in normalen Drüsen, sondern nur in Follikeln mit sonstigen Veränderungen vorfindet und ihrer Meinung nach aus dem sich in die Follikel ergießenden Blute, insbesondere aus den Erythrozyten, abstammt. Für das kautschukartige Hyalin in hämorrhagischen Strumen vertritt *Marie v. Sinner* dieselbe Genese.

*Buscaino* fand ferner im Kolloid sudanophile, rot-orangegefärbte Granula von Neutralfetten und Lipoiden in mit dem Alter zunehmender Zahl, ferner doppelbrechende Granula im Follikularepithel und als Cholesterinester im Kolloid. Überdies fanden sich dunkelbraune Granulationen von melanotischem Pigment sowohl in den Epithelzellen als auch im Kolloid. In den Interfollikularräumen sind zuweilen im sudanophilen Kolloid mit Thionin sich rotfärbende thiophile Granula anzutreffen.

Die Befunde von *Buscaino (b)* bei Erkrankungen der Schilddrüse (Kropf, Basedow) sollen später erwähnt werden. Hier wäre nur darauf hinzuweisen, daß seine Untersuchungen sich auf eine große Anzahl von Geisteskrankheiten erstrecken, wobei er zu folgender Schlußfolgerung ge-

langt: Chromophiles und sudanophiles Kolloid wurde in der Schilddrüse bei fast allen Geisteskranken angetroffen, welche während des Lebens Zeichen von Dysthyroidismus zeigten. Kalkkristalle wurden selten und nur in Fällen von Epilepsie oder anderen Erkrankungen mit epileptischen Anfällen gefunden.

Über die Abführwege des Kolloids bestehen verschiedene Ansichten. Der Übertritt dieses Sekretes in die Lymph-, beziehungsweise Blutbahn kann durch Dehiszenz des Epithels und Durchbruch der Kolloidmasse in die Lymphräume [*Biondi (a)*] oder auf dem Wege von Interzellulärgängen (*Hürthle*) und endlich möglicherweise durch osmotische Vorgänge [*Lewandowsky (e)*] erfolgen. Von besonderem Interesse sind die Versuche von *P. Woolley (a)*, welche über das Verhalten des Schilddrüsenkolloids bei der Diffusion durch verschiedene Membranen Aufschluß suchen.

Sichergestellt ist das Vorkommen einer mit dem Kolloid anscheinend identischen Substanz in den Lymph- und Blutgefäßen, doch bemerkt *Sobotta (e)* mit Recht, daß es sich hierbei wahrscheinlich nur um in rein morphologischer Hinsicht kolloidähnliche Plasmagerinnungen handeln dürfte.

Nach den Untersuchungen von *Matsunaga (a)* (unter *Hesses* Leitung) soll das Kolloid tatsächlich in die Lymphbahnen übergeführt werden, aber weder durch Schmelzung der Wand, noch durch Berstung in die Lymphbahnen hinein, sondern durch interzelluläre Lymphgänge. Nach parenchymatöser Injektion der Schilddrüse mit wässriger Berlinerblaulösung und nachträglicher Härtung sieht man die mäßig breiten Lymphgefäße, die in der die Follikel trennenden Bindegewebsschicht verlaufen, sich in eine Anzahl kleinerer Äste verzweigen, welche die einzelnen Follikel umspinnen. Von diesem interfollikulären Lymphgefäßnetz zweigen sich sehr feine Ästchen ab, welche in das Innere der Follikel zwischen die Epithelzellen der Follikelwand eindringen und entweder an der Grenze zwischen Kolloidinhalt und innerem Epithelrand endigen oder einzelne, oft auch mehrere Epithelzellen bogenförmig umfassen. Intrazelluläre Lymphbahnen bilden sich erst dann, wenn die Zellen sekretorisch tätig werden, Vakuolen bilden und sich auflösen beginnen, während solche Lymphgänge in den Ersatzzellen von vornherein nicht nachzuweisen sind. Bei der Sekretion werden die Zellen der Follikel nach und nach abgestoßen, verwandeln sich zu Kolloid, und dieses oder die wirksamen Bestandteile werden dann in die offenen Bahnen der interzellulären und weiterhin interfollikulären Lymphwege abgeführt. Die interlobulären und interlobären Lymphgefäße vereinigen sich allmählich und entspringen als die abführenden Bahnen aus dem oberen oder unteren Horn, zuweilen aus der ganzen medialen Seite der Drüse, um sich in die oberflächlichen und tiefen zervikalen oder prätrachealen Lymphdrüsen zu ergießen.

Den Untersuchungsergebnissen von *Matsunaga* steht *Sobotta (e)* sehr skeptisch gegenüber; er erblickt weder in den intrazellulären Lymph-

gängen, noch in der durchaus veralteten Anschauung über die Bildung des Kolloids einen Fortschritt in der Erkenntnis.

Hervorzuheben wäre die Feststellung von *Carlson* und *Woelfel*, daß mit der aus der Schilddrüse bzw. aus großen Kröpfen von Hunden gesammelten Lymphe weder chemisch noch biologisch Schilddrüsenstoffe nachzuweisen sind und daß die vollständige Ausschaltung der Lymphe des Schilddrüsenapparates in 36—48 Stunden keinerlei Symptome des Ausfalls der Schilddrüsenfunktion zur Folge hat. Bindende Schlüsse aus diesen Versuchsergebnissen sind allerdings nicht zu ziehen.

Bei einem Überblick der Gesamtheit der hier angeführten Daten ergibt sich, daß vom morphologischen Gesichtspunkte die Schilddrüse zweifellos als ein sezernierendes Organ aufzufassen ist. Sie zeigt nicht nur in ihrem Bau den Drüsentypus, sondern es können im mikroskopischen Bilde auch Zeichen der Sekretionstätigkeit mit Sicherheit erkannt werden. Wenn auch die genaueren mikroskopischen Untersuchungen der neueren Zeit eine Reihe von Stoffen kennen gelehrt haben, die in der Schilddrüse gebildet werden oder zumindest mit dem Sekrete zur Ausscheidung gelangen, so ist doch wohl morphologisch in erster Reihe das Kolloid als Sekretionsprodukt der Schilddrüse anzusprechen. Allerdings sind wir weder über die feineren Vorgänge der Bildung, noch auch über die Natur dieser Substanz genauer unterrichtet. Für die richtige Beurteilung der endokrinen Sekretion und ihrer Abweichungen von der Norm wäre es von der größten Wichtigkeit, den Modus der Abgabe des Sekretes zu kennen. Gerade in dieser Richtung stehen sich aber die verschiedensten Anschauungen gegenüber.

Nach der treffenden Bezeichnung von *F. Kraus (e)* läßt das Mikroskop die fertige Glandula thyreoidea als eine Vorratsdrüse erscheinen. Auf welche Weise wird nun aber der Vorratsraum gefüllt? Gelangt bei der ständigen Produktion des Kolloids alles in das Follikelinnere und wird nur der Überschuß als Sekret sozusagen wegen Platzmangel in die Lymph- und Blutbahnen abgeführt oder werden die Follikel nur mit dem Überschuß des Sekretes gefüllt, welches normaliter aus den produzierten Zellen direkt in den Kreislauf gelangt? Es wird wohl ziemlich allgemein angenommen, daß das in den Drüsenzellen produzierte Sekret in den Follikelraum gelangt, dort gespeichert und je nach dem Bedarf des Organismus auf nervösem oder hormonalem Wege mobilisiert wird und in die Blutbahn übertritt. Die Tatsache, daß hyperaktive Drüsen relativ kleine, mit dünnflüssigem Kolloid gefüllte Bläschen und im ganzen einen geringen Kolloidgehalt zeigen, wird durch eine beschleunigte Ausschüttung des Sekretes erklärt. Die starke Erfüllung der Follikel mit Kolloid und der große Kolloidreichtum der ganzen Drüse sind zumeist keineswegs Zeichen einer gesteigerten Tätigkeit, vielmehr oft mit Symptomen der Defizienz verknüpft. Es wird nun angenommen, daß hierbei eine Stagnation des Sekretes vorhanden sei, die in den morphotischen

und physikalisch-chemischen Veränderungen des Follikelinhalts ihren sichtbaren Ausdruck finde. Die Erweiterung der Follikel erzeuge hiebei mechanisch und die mangelnde Sekretabgabe biologisch eine Verminderung der Funktion und eine Atrophie der Drüsenzellen. Die Annahme einer primären Sekretansammlung in den Follikeln führt zur weiteren Hypothese, daß das Sekret im Vorratsraum weiteren chemischen Umwandlungen unterliegt, um den physiologischen Anforderungen zu entsprechen.

Dieser Auffassung des Sekretionsvorganges, welche noch neuestens von *Pende (r)* vertreten wird, steht die andere Möglichkeit gegenüber, daß der Inhalt des Follikels nur den Überschuß des in die Blutbahn nicht abgegebenen Sekretes darstellt.

Die Bildung und die für den Organismus besonders wichtige Abgabe des Schilddrüsensekretes in die Blutbahn ist keineswegs notwendigerweise mit einer Anhäufung von Kolloid im Follikelraum verknüpft. *A. Kohn (p)* hat mit Recht darauf hingewiesen, daß zwar in der Schilddrüse nach Art der endokrinen Drüsen ein Sekret in die Bläschen abgegeben wird, daß aber die rückläufige Abgabe von Sekretionsprodukten aus den Zellen unmittelbar an den Kreislauf wichtiger sein dürfte. Das aufgestapelte Kolloid dürfte für den Organismus von geringem Wert sein, aus dem aufgespeicherten Vorrat schein ihm kein besonderer Vorteil zu erwachsen. Nicht das angesammelte Kolloid, sondern die Menge und Vitalität der Drüsenzellen sei der richtige Wertmesser für die Sekretionstätigkeit der Schilddrüse.

Neuere Untersuchungen über den Sekretionsmodus in der Schilddrüse liegen von *Bensley (b)* vor und ergeben sehr bemerkenswerte Resultate. Er ging von der Tatsache aus, die schon von *Langendorff* hervorgehoben wurde, daß das Kolloid in Form von Tröpfchen im Follikularepithel von normalen Schilddrüsen äußerst selten anzutreffen ist, obwohl diese intrazellularen Kolloidtröpfchen an dem Prozesse der allerdings äußerst langsamen Anfüllung des Follikularlumens zweifellos beteiligt sind. Dies kann nur möglich sein, wenn entweder die Kolloidbildung nur eine intermittierende Funktion der Epithelzelle ist oder noch andere bisher unbekannt Wege der Kolloidbildung vorhanden sind, oder endlich, wenn die Kolloidsekretion in das Lumen nur eine akzessorische und nicht die primäre Funktion der Epithelzelle ist. Die letztere Möglichkeit würde das seltene und unregelmäßige Vorkommen der Kolloidtröpfchen im Zelleib, besonders im Innern und an der freien, dem Lumen zugekehrten Oberfläche und ihre Zunahme unter experimentellen Bedingungen, insbesondere nach der Fütterung von Jod oder Schilddrüsenstoffen am besten erklären. Sie schließt allerdings die Annahme einer anderen Vorstufe der Sekretion als die Kolloidtröpfchen in sich.

*Bensley* fand in den Schilddrüsen verschiedener Tiere (Katze, Hund und Opossum, Beuteltier) Vakuolen mit ungefärbtem Inhalt im basalen Anteil der Zellen und besonders häufig in hyperplastischen Basedowstrumen

an der gleichen Stelle Tröpfchen, die sich in der Farbe des Kolloids gefärbt hatten. Die gleichen Befunde hat bereits *Fergusson (b)* in der Schilddrüse von Knorpelfischen erheben können. Besonders reichlich fand *Bensley* diese an der Zellbasis gelegenen Vakuolen in den Schilddrüsen von unter reichlicher Eiweißfütterung gehaltenen Tieren (Opossum). Nach Formalin-Zenker Fixation und bei Verwendung einer eigenen Färbemethode (0.05 g Brasilin und 1.0 g Phosphorwolframsäure in 100 cm<sup>3</sup> dest. Wasser und Auswaschen in Wasserblau 0.2 g Phosphormolybdänsäure 1.0 g in 100 cm<sup>3</sup> Wasser), wobei sich das Zytoplasma lila färbt und mitochondriale Strukturen aufweist, während das Kernchromatin tiefrot und das Kolloid himmelblau gefärbt erscheint, kommt die neue Vorstufe der Sekretion in der Form ausschließlich basal gelegener, hellblau gefärbter Vakuolen deutlich zur Darstellung, die seltenen Kolloidtröpfchen im Zelleib zeigen hingegen eine dunklere, blau- bis lilarote Farbe. Die Epithelzellen der Follikel, im basalen Anteil mit himmelblau gefärbten Vakuolen angefüllt und am freien, dem Lumen zugekehrten Pole mit blauroten feinsten Granulis beladen, haben das Aussehen von echten exokrinen Drüsenzellen mit umgekehrter Polarität.

Bei der Erklärung dieser Bilder will *Bensley* sowohl degenerative Prozesse des Zytoplasmas, als auch eine etwaige Resorption des Kolloids im Zelleib ausschließen und gelangt zur Ansicht, daß das im äußeren Pole der Zellen angehäufte Kolloid zum Übertritt in die Blutbahn bestimmt ist und demnach die Schilddrüse den Typus der endokrinen Sekretion mit umgekehrter Polarität darstellt. Mit dieser Anschauung steht im Einklang, daß in den exokrinen Drüsen Fettröpfchen an der Zellbasis, also am antisekretorischen Pole angehäuft sind, in den Schilddrüsenzellen das Fett an der freien Zelloberfläche erscheint, somit auch am antisekretorischen Pole lokalisiert ist.

Die prinzipielle Bedeutung der histologischen Befunde von *Bensley* liegt in dem Nachweise, daß das Sekret der Drüsenzellen unter normalen Verhältnissen direkt in die Blutbahn gelangt, ohne vorher den indirekten Weg durch den Follikelraum zu nehmen. Die Erfüllung des Follikelraumes mit Kolloid ist ein akzessorischer und indirekter Modus der Sekretabgabe; das Zellsekret wird erst nach seiner Eindickung in Form von Tröpfchen in den Follikelraum entleert. Diese Art der Sekretanhäufung wird bei einer Überproduktion von Sekret, aber auch bei Behinderung des normalen Sekretabflusses eintreten. Die Kolloidadenome repräsentieren den zweiten Typus einer verminderten Sekretion bei gesteigerter Speicherung im Follikelraume. Die hyperplastischen Drüsen geben, gleichgültig ob ihre sekretorische Aktivität groß oder klein ist, ihr Sekretionsprodukt direkt in die Blutbahn ab. Die Jodzufuhr erhöht die Aktivität der Drüse, bewirkt eine Sättigung mit dem Sekretionsprodukt, verhindert den Sekretabfluß und führt auf diese Weise zur Anfüllung der Follikel [*Bensley (c)*].

Auf Grund dieser Vorstellung über die sekretorische Tätigkeit der Schilddrüse ist das Kolloid der Schilddrüsenfollikel an sich kein Maß der Schilddrüsentätigkeit. Das Kolloid kann ein Speicherungsprodukt einer früheren Phase sein und beweist keineswegs eine Übertätigkeit. Ein Mangel an Kolloid bedeutet anderseits nicht eine verminderte Aktivität. Die morphologisch nachweisbare Hyperplasie kann große Unterschiede in der Menge der intrazellulären Sekretvorstufen und damit in der sekretorischen Intensität aufweisen.

Die morphologischen Bilder der durch verschiedene Bedingungen geänderten Schilddrüsensekretion werden zugleich mit der sekretorischen Innervation und dem Chemismus der Schilddrüse in der Physiologie des Organs besprochen werden.

---

## Glandulae parathyreoideae.

**Anatomie.** Der zweite Teil des Schilddrüsenapparates, die Glandulae parathyreoideae (Beischilddrüsen) oder Epithelkörperchen sind entwicklungsgeschichtlich und funktionell von der Schilddrüse in weitem Ausmaße unabhängige Organe, die aber topographisch-anatomisch mit ihr in enger Beziehung stehen.

*J. Sandström* war der erste, der 1880 auf Grund ausgedehnter Untersuchungen diese Gebilde scharf von den versprengten akzessorischen Schilddrüsen sonderte und ihnen unter der Bezeichnung Glandulae parathyreoideae die Stellung besonderer Organe zuerkannte. Doch wies er selbst darauf hin, daß das Vorkommen kleiner Drüsen von eigenartigem Aussehen schon früheren Untersuchern der Halsorgane aufgefallen sei und daß insbesondere *Virchow* (1864) beim Menschen an der Hinterfläche der Seitenlappen der Schilddrüse häufig rundliche, erbsengroße, durch lockeres Bindegewebe mit der Drüse verbundene Knötchen gesehen habe, die er als akzessorische Schilddrüsen deutete. *Wölfler* (*a*) sah (1880) in den Schilddrüsen von Rindsembryonen und neugeborenen Hunden abgekapselte embryonale Zellhaufen, die er als vorzeitig abgelöste und auf embryonaler Entwicklungsstufe stehen gebliebene Schilddrüsenteilchen auffaßte. Ohne *Sandströms* Arbeit zu kennen, beschrieben *Stieda* (*a*) (1881) bei Schweins- und Schafsembryonen, *Baber* (*b*) (1881) bei Hund, Katze, Schaf, Seehund, Krähe und Taube regelmäßig vorkommende, mit der Schilddrüse durch Bindegewebe verbundene Gebilde, welche der erstere als Karotisdrüsen, der letztere als unentwickeltes Schilddrüsenngewebe deutete.

Im ganzen blieb die Entdeckung *Sandströms* völlig unbeachtet und seine Glandulae parathyreoideae wurden erst 1891 von *E. Gley* (*a, b*) anlässlich seiner Experimente über die Folgen der Schilddrüsenentfernung beim Kaninchen als Glandules thyroïdiennes wieder entdeckt. *Cristiani* (*a, b, c*) fand dann bei mehreren Nagern (der Ratte, der Haus- und Feldmaus), solche Glandules thyroïdiennes mehr weniger tief in die Seitenlappen der Schilddrüse eingekleilt und identifizierte dieselben mit der seitlichen, paarigen Schilddrüsenanlage, deren Vereinigung mit dem medianen, unpaaren Organe in verschiedenem Grade unvollständig geblieben ist.



*Nicolas (c)* fand bei Fledermäusen jederseits immer zwei Glandules thyroïdes, von denen die eine größere regelmäßig an der Dorsalfläche, die kleinere an der Innenfläche der Seitenlappen ihren Sitz hatte. Alle Autoren dieser Zeit deuten somit die Parathyreoideae *Sandströms* als abgelöste, auf embryonaler Entwicklungsstufe verharrende Partien der Schilddrüse.

Auf Grund eingehender anatomischer Studien entwickelte *Alfred Kohn (a)* als Erster (1895) die Auffassung, daß hier selbständige Organe eigener Art vorliegen, die erst sekundär zur Schilddrüse in Beziehung treten. Um ihre Unabhängigkeit von letzterer zum Ausdruck zu bringen, wählte er den indifferenten Namen Epithelkörperchen, welcher von *Maurer* für ähnliche Organe der Amphibien schon vor Jahren in Anwendung gebracht worden war. *Kohns* Darstellung bezieht sich in erster Linie auf die Katze, bei welcher er sehr konstante und gesetzmäßige Verhältnisse antraf. Er fand jederseits zwei Epithelkörperchen in typischer Lagerung. Das eine lag in der Regel der Außenfläche der Seitenlappen lose an, das andere innerhalb derselben. Ersteres wurde „äußeres“, letzteres „inneres“ Epithelkörperchen genannt. Die Auffassung von *Kohn* ist durch die nachfolgenden Untersuchungen und insbesondere durch die Ergebnisse der embryologischen Studien vollkommen bestätigt worden.

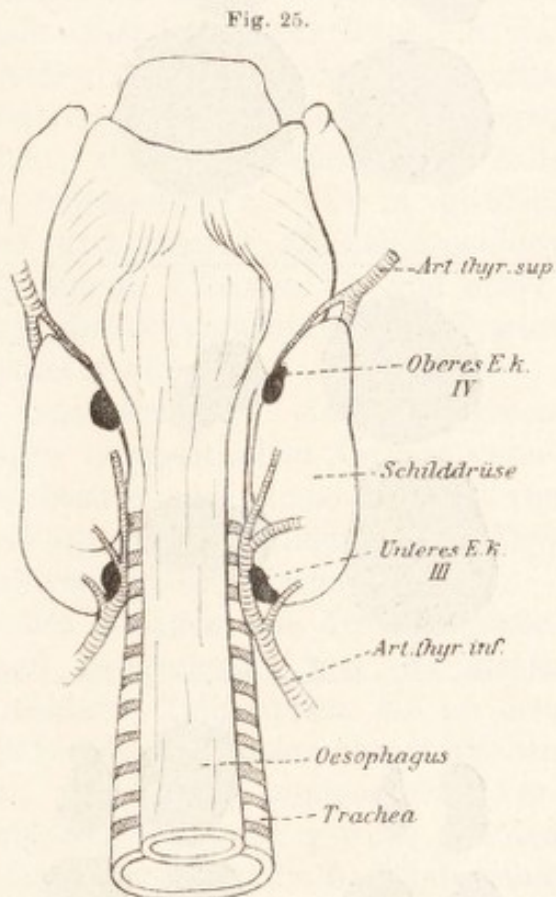
Genauere Untersuchungen über die Epithelkörperchen vom Menschen sind von *Vassale* und *Generali (a, b)*, *Welsh (a, b)*, *L. Schreiber*, *Benjamins*, *Ganfjini (a)*, *Civalleri (a)*, *Petersen*, *Pepere (d)*, *Harvier (a)* und in jüngster Zeit von *G. Marañon (d)*, *Laignel-Lavastine* und *Duhem*, *E. Fischer*, *Morel (h)*, *Pool* und *Falk* veröffentlicht worden. Um diese Organe zur Anschauung zu bringen, werden entweder die Halsorgane in toto herausgenommen und dann die hintere Schilddrüsenfläche von hinten her freigelegt oder man kann nach dem Vorschlage von *E. Fischer* den Zugang von der Art. thyreoidea inferior aus suchen, um an ihrer Teilungsstelle die Epithelkörperchen zu finden.

Die Glandulae parathyreoideae des Menschen sind rundliche, ovale oder nierenförmig gestaltete, 3—15 mm lange, 2—4 mm breite und dicke, ungefähr 2—5 cg schwere Körperchen von goldbrauner bis braunroter Farbe mit einem Stich ins Gelbliche und von geringerer Konsistenz, weicher und weniger elastisch als die Schilddrüse, die sich in der Regel in der Anzahl von zwei an jedem Schilddrüsenlappen so gelagert finden, daß man eine Glandula parathyreoidea superior posterior und eine Glandula parathyreoidea inferior anterior unterscheiden kann. Der Befund von weniger als vier Epithelkörperchen (3 oder 2) ist selten (nach *Pepere* in weniger als 1% von 1000 Fällen) und dürfte zumeist auf mangelhafte Präparation zu beziehen sein. Häufiger trifft man überzählige Epithelkörperchen an, die zumeist durch Läppchenbildung aus dem Hauptorgan hervorgehen; hierbei kann es sogar zu einer Verdoppelung der Anzahl der Epithelkörperchen kommen. *Erdheim (c)* sah in einem Falle von Schilddrüsenmangel acht akzessorische Epithelkörperchen. *Askanazy (f)* beschreibt

den ganz singulären Befund der Einlagerung eines Epithelkörperchens in das Innere des Nervus phrenicus. Die Angabe von *Forsyth (d)*, daß im zunehmenden Alter die Zahl der Epithelkörperchen abnimmt und dafür akzessorische Schilddrüsen in vermehrter Anzahl angetroffen werden, beruht auf einer irrigen Deutung von Befunden.

Die topographische Lagerung und die Beziehungen zur Schilddrüse sind äußerst variabel. Die in Fig. 25 abgebildete Situation ist ungefähr die typische, findet sich aber kaum in der Hälfte der Fälle vor. Über die Größenverhältnisse der Epithelkörperchen des Menschen unter normalen und pathologischen Verhältnissen unterrichten die Schattenbilder in Fig. 26.

Das obere Körperchen liegt gewöhnlich am dorsalen Rande in der Mitte oder an der Grenze des oberen Drittels der Schilddrüse, etwa in der Höhe des unteren Randes des Cricoidknorpels, das rechte häufiger tiefer als das linke an jener Stelle, wo die Art. thyroidea superior sich verzweigt. Zuweilen ist das obere Epithelkörperchen bis an den oberen Rand des Processus pyramidalis hinaufgerückt oder kaudalwärts verschoben und mit der Arteria thyroidea inferior in Beziehung getreten. Es liegt der Kapsel der Schilddrüse auf, ist mit dieser nur durch lockeres Bindegewebe verbunden, und nur in seltenen Fällen trifft man eine unmittelbare Aneinanderlagerung und gemeinsame Gefäßversorgung von Epithelkörper und Schilddrüsengewebe, welche an die Disposition des inneren



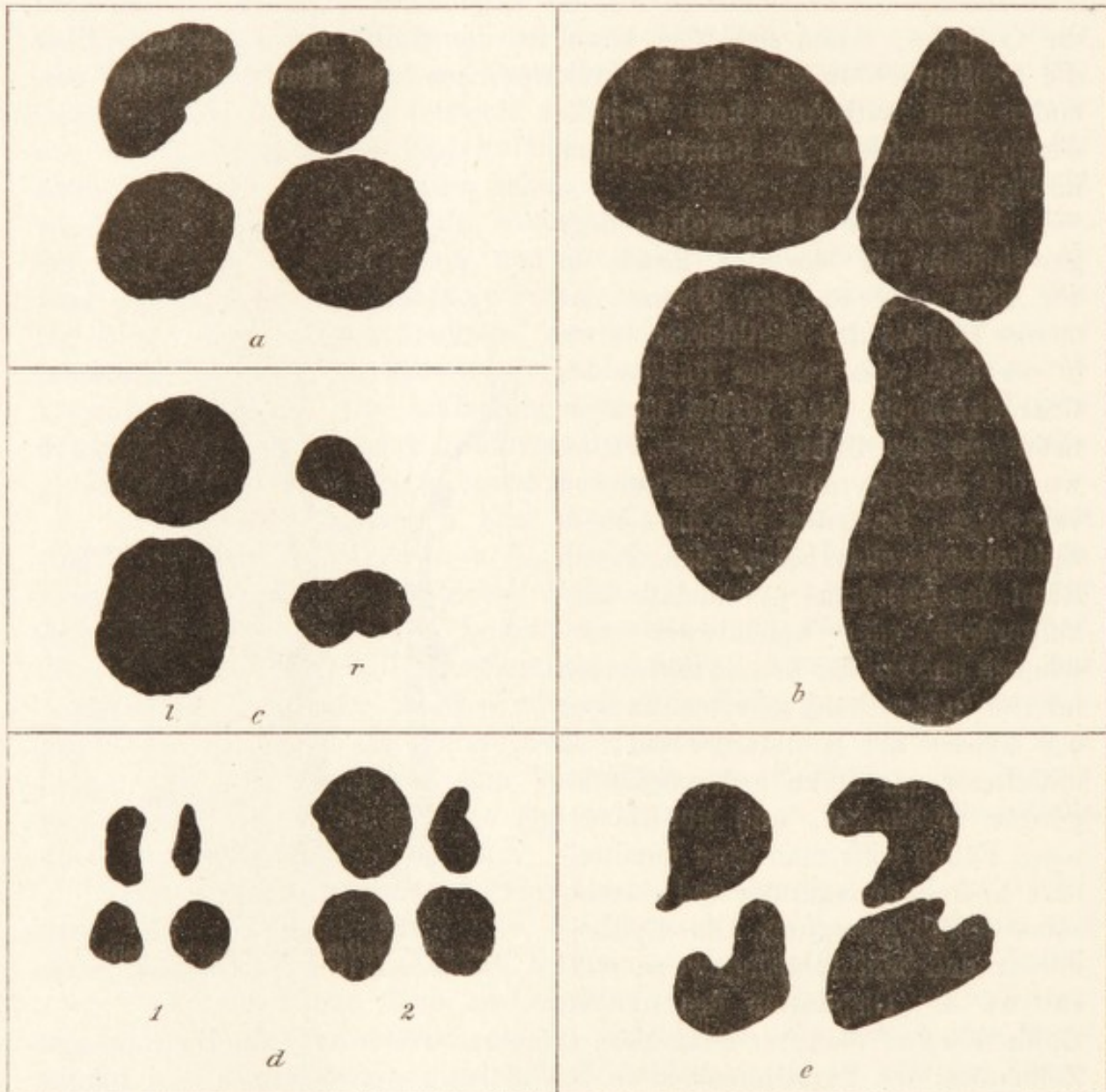
Schema der typischen Lagerung der Epithelkörperchen (E.-K.) beim Menschen.

Epithelkörpers mancher Säugetiere erinnert. *Getzowa (b)* fand versprengte Zellhaufen der Parathyroidea in Schilddrüsen von Kretinen und Idioten und dreimal in nicht atrophischen Schilddrüsen. *Michaud (a)* berichtet über den Befund von kleineren und größeren epithelialen Zellhaufen im Gewebe jugendlicher Schilddrüsen, die zweifellos als versprengte Parathyroideae anzusehen sind.

Das untere Epithelkörperchen bildet den wichtigeren und größeren, doch in seiner Lagerung sehr inkonstanten Teil dieser Drüsen. In typischen Fällen findet man es der Art. thyroidea inferior folgend an der unteren Ecke des Schilddrüsenlappens, gerade vor der Verbindung derselben mit dem oberen Rande an der Stelle, wo die Äste der Art. thy.

inf. in die Schilddrüse eintreten, vor der Arterie und dem Nervus recurrens gelegen. Die Beziehung zur Schilddrüse ist bei dieser Lagerung zuweilen eine recht innige. Das Epithelkörperchen liegt in einer Delle der Schilddrüse und ist von einer Duplikatur der Bindegewebskapsel in ana-

Fig. 26.



Die Schattenbilder stellen die größten Querschnitte von Epithelkörperchen (Ek.) bei zirka 8facher Vergrößerung dar. *a)* Durchschnittliche Größe von normalen Ek. von Kindern (bis 1 Jahr). *b)* Durchschnittliche Größe von normalen Ek. von Erwachsenen. *c)* Ek. von einem 5 Monate alten Kinde; die *l.* haben normale Größe, die *r.* sind bedeutend kleiner (als Folge von Blutungen). *d)* „Hypoplastische“ Ek. von Kindern mit Lues hereditaria (4–6 Wochen alt). *e)* „Hypoplastische“ Ek. eines 25jährigen Erwachsenen mit Tetanie. (Vergl. mit *b.*) Nach Haberfeld.

loger Weise eingeschlossen, wie der äußere Epithelkörper der Karnivoren. Nicht selten liegt aber die Drüse tiefer kaudalwärts, 4–5 *cm* vom unteren Pole der Schilddrüse entfernt, sogar in der Gegend des achten bis zehnten Trachealringes oder an der Bifurkationsstelle. Entwicklungs-

geschichtliche Gründe erklären die innigen Beziehungen dieses Epithelkörperchens zur Thymusdrüse. Man findet nicht nur in das Gewebe des Epithelkörpers kleine Läppchen von Thymusgewebe eingeschlossen, sondern häufig auch am oberen Pole der Thymus oder in der Thymus selbst größere Inseln parathyreoidealen Gewebes. (Siehe Fig. 1 der Farbtafel I.)

Das akzessorische Parathyreoidalsystem von *Peper* (*f*) wird durch mikroskopisch kleine Inseln oder größere Knötchen (*Marañon*) von Epithelkörpergewebe gebildet, welche in dem die Schilddrüse umgebenden lockeren Fettgewebe (Fig. 2, Farbtafel I) und häufig auch noch weiter kaudalwärts bis in den Brustraum herabreichend, an der Rückseite der Thymusdrüse oder in den Furchen zwischen deren Läppchen angetroffen und bisweilen von epithelialen, kanälchenartigen oder zystischen Bildungen begleitet werden. *Peper* ist der Ansicht, daß diese epithelialen Zellverbände ein parathyreoidales Gewebe repräsentieren, das in gleicher Weise wie die Thymus und die äußeren und inneren Epithelkörperchen aus den Kiementaschen seinen Ursprung nimmt. *Hammar* (*k*) und neuerdings *Pappenheimer* (*a*) bestreiten allerdings, daß ein parathyreoidales System an der Thymus im Sinne *Peperes* konstant vorkomme.

Neuerdings beschreibt *Peper* (*i*) beim Menschen ein parathyreoidales Übergangsgewebe, das vom sonstigen akzessorischen Apparat unterschieden und unabhängig ist; dasselbe besteht aus einem System von Läppchen, die ringsherum um die Epithelkörperchen, Schilddrüse und Thymusdrüse sich anordnen: das para-parathyreoideo-thymische Organ.

Dieses Gewebe stammt von denselben Anlagen wie die Epithelkörperchen (IV. und III. Kiementasche) und unterscheidet sich von diesen anfangs nur als Komplex von parathyreoidalen Zellgruppen, die an dem Bau der Hauptdrüsen und der Drüsenknötchen des dauernden akzessorischen Gewebes (Thymusdrüse) nicht teilhaben. Die ersten anatomischen Verschiedenheiten zwischen dem parathyreoidealen Übergangsgewebe und den Epithelkörperchen (dauerhaftes Gewebe) fangen ungefähr im 5. Fötalmonate an und offenbaren sich deutlich in den histologischen und histochemischen Charakteren der Läppchenzellen. Die histologische Struktur dieses parathyreoidealen Übergangsgewebes ist von jener des Drüsengewebes von gleichem Alter sehr verschieden, zeigt sich aber dem Gewebe der erwachsenen Epithelkörperchen ähnlich.

Das Vorhandensein des para-parathyreoideo-thymischen Organs ist auf die ersten Perioden des Extrauterinlebens beschränkt; aber sein Verschwinden vollzieht sich in individuell sehr weiten Grenzen. Es kann wohl vorkommen, daß spezielle Bedingungen des Funktionsbedürfnisses an Epithelkörperchen ebenso wie anatomische Veränderungen der Epithelkörperchen eine weitere Fortdauer des parathyreoidealen Übergangsfötalgewebes begünstigen; es scheint aber nicht imstande zu sein, sich in ein dauerhaftes Gewebe (akzessorische Knoten, überzählige Drüsen usw.) zu verwandeln.

Das para-parathyreoideo-thymische Organ leistet ersatzweise die parathyreoideale Funktion, welche die Epithelkörperchen in dieser Periode noch nicht auf sich genommen haben (Fötalstadium und erste Kinderjahre). Die funktionelle Reife der Epithelkörperchen bedingt die Rückbildung des parathyreoidealen Übergangsgewebes, wenn auch zwischen dauerhaftem und Übergangsgewebe anatomische und funktionelle Korrelationen auch später noch bestehen können.

Eine Nachprüfung dieser Angaben liegt meines Wissens bisher nicht vor.

In der Nähe des parathyreoithymischen Systems beschrieb *N. Pende (o)* bei kleinen Kindern und jungen Hunden eine neue, eigenartige, räumlich sehr ausgedehnte Drüse mit innerer Sekretion unter der Bezeichnung *Glandula insularis cervicalis* und identifizierte sie mit einem ein Jahr früher schon von *Silvan (a)* bei menschlichen Embryonen vom 6. Fötalmonate an in der Nähe der Epithelkörperchen gefundenen epithelialen Organe.

Nach *A. Kohn (q)* „handelt es sich in diesem Falle offenbar gar nicht um eine Drüse, noch weniger um eine neue endokrine Drüse des Halses, sondern um die wohlbekanntes und im Körper weit verbreiteten Fettorgane junger Individuen (Primitivorgane *Koellikers*, Fettkeimlager *Toldts*), über die eine reiche Literatur zu Gebote steht“.

Bei der Demonstration von Präparaten dieser *Glandula insularis* bei einem 34 Tage alten, durch Darmkatarrh heruntergekommenen Mädchen hebt auch *Lucksch (j)* die bedeutende Ähnlichkeit dieses jungen, in verschiedenen Stadien der Reifung befindlichen Fettgewebes mit einem epithelialen Organ hervor und warnt vor irrtümlichen Verwechslungen.

Zur Kritik *Kohns* bemerkt neuestens *Pende (r)*, daß die Bedeutung des Fettgewebes am Halse jugendlicher Individuen (des sog. braunen Fettes von *Hammar*) noch keineswegs geklärt ist und dieses Gewebe von manchen Autoren als drüsiges angesprochen wird, weiters aber, daß die Identität mit der sog. *Glandula insularis* keineswegs noch feststeht. *Pende* verweist auf *G. Thompsons* Beschreibung und Abbildung von Gewebsformationen gleicher Art bei marantischen Kindern und betont nochmals, daß es sich hier um ein Gewebe handelt, das strukturell als endokrines angesehen werden müsse, wenn auch seine endokrine Funktion erst noch festzustellen wäre. Bei Menschen hat die *Glandula insularis* ihre Entwicklungsblüte in den letzten zwei Monaten des Fötallebens und in den ersten Tagen nach der Geburt, erfährt dann eine rasche Involution mit fettiger Metamorphose, sodaß eine Unterscheidung vom Fettgewebe nur durch die eigenartige Läppchenbildung und Verdichtung des interlobulären Bindegewebes möglich ist.

Die überaus reichlichen arteriellen Gefäße der Epithelkörperchen stammen aus der *Arteria thyreoidea inferior*. Dies gilt insbesondere von den unteren Körperchen in typischer Lagerung, während die oberen häufig von einem dorsalen Aste der *Arteria thyreoidea superior* versorgt werden. Der am Pole sich einsenkende Arterienast ist zumeist von zwei abführenden Venen begleitet, überdies ist häufig noch ein oberflächliches Venennetz vor-

Fig. 1.

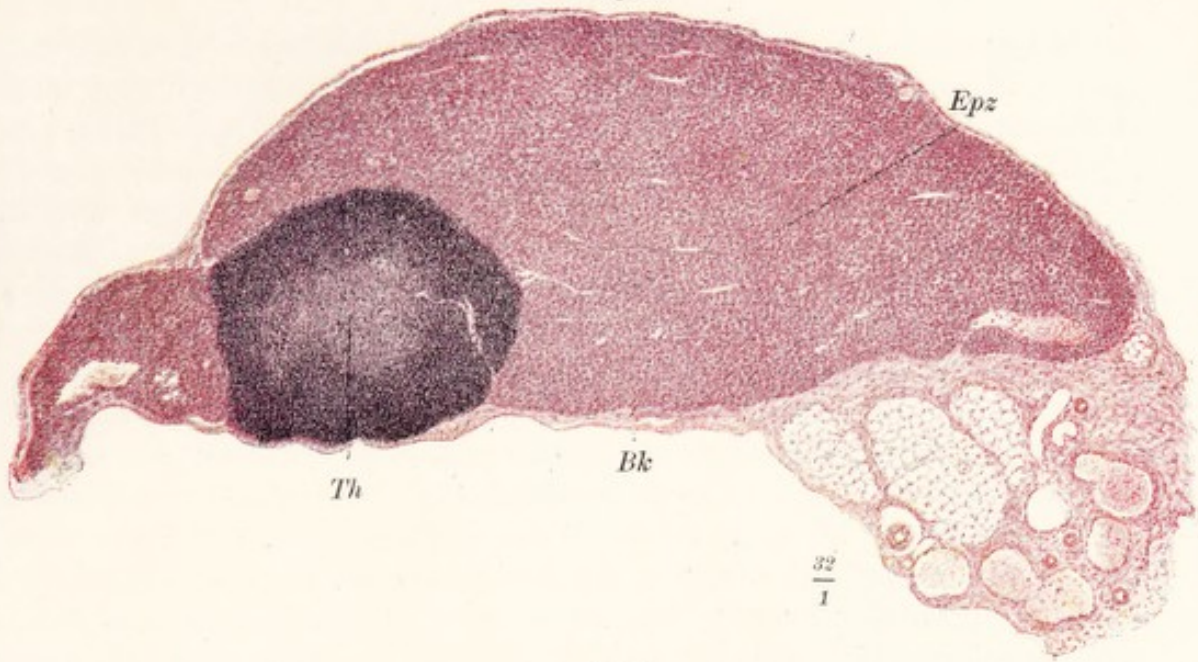


Fig. 2.

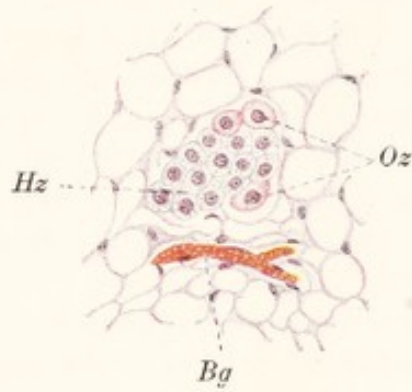
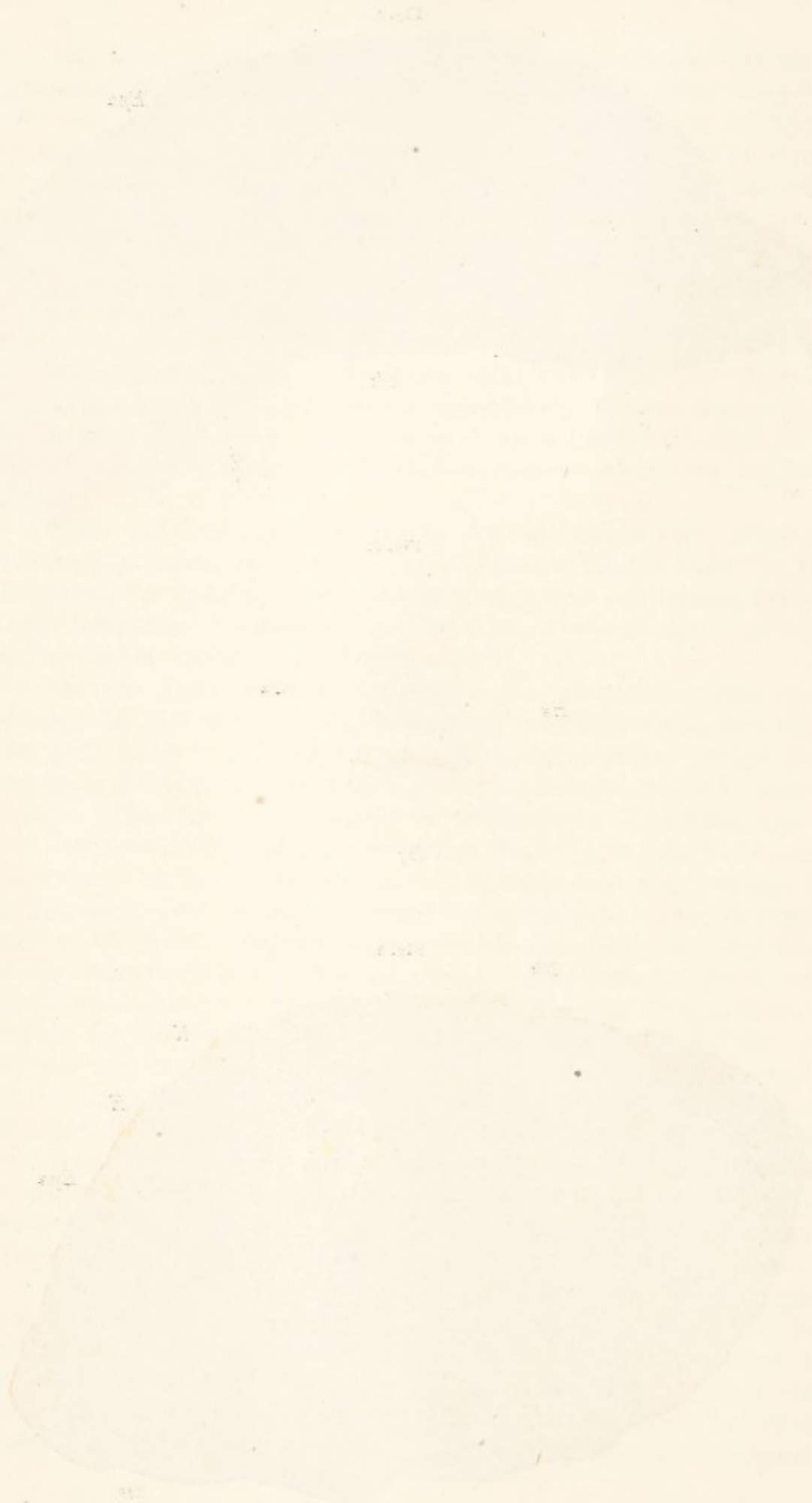


Fig. 3.





handen. Die Venen münden in den lateralen Teil des Schilddrüsengeflechtes. Entlang der Gefäße trifft man größere Nervenstämmchen. Über die Gefäßversorgung, eine Frage, die für die bei der Strumektomie anzuwendende Technik eine große praktische Bedeutung besitzt, liegen mustergültige Arbeiten von *Halsted* und *Evans*, sowie besonders von *Geis* vor; die letztere ist schwer zugänglich, daher sind die aus ihr von *Guleke (c)* reproduzierten Abbildungen besonders zu begrüßen.

**Histologie.** Histologisch zeigt die Glandula parathyreoidea eine in der Regel allseitig geschlossene Kapsel aus fibrillärem Bindegewebe, von welcher zarte, kapillare Blutgefäße führende Septa in das Parenchym eindringen und dieses durch ihre netzartige Vereinigung in mehr oder minder regelmäßige zylindrische Epithelstränge zerteilen, die die Maschen des Netzes ausfüllen. Dieser Aufbau aus Zellsträngen ist für die Drüse des Erwachsenen charakteristisch. Manchmal erscheint das Parenchym als eine einzige, zusammenhängende, von einem sehr dichten Kapillarnetz durchzogene Zellenmasse und zeigt damit den fötalen Typus. In anderen Fällen wird das Parenchym durch starke Vermehrung des Bindegewebes in einzelne läppchen- oder follikelähnliche Bildungen zerklüftet. Nicht selten finden sich alle drei Bautypen nebeneinander in einer Drüse, zuweilen beherrscht nur eine Form das ganze Organ. Die Drüsenzellen und Kapillaren erscheinen im *Bielschowsky*-Präparat von den Fäden eines Gitterfasernetzes in ähnlicher Weise umspinnen, wie die Gefäße in die Schilddrüse. Das Bindegewebsstroma enthält neben elastischen Fasern und Bündeln von glatten Muskeln eine mit dem Alter zunehmende und zum Teil vom Ernährungszustande abhängige Menge von Fettgewebe, wodurch beim Erwachsenen eine gelbliche Färbung der Drüse gegenüber der mehr rötlichen beim Kinde bedingt ist; manchmal ist ein großer Teil des Epithelkörpers lipomatös umgewandelt. Im Stroma und konstant im Hilus der Epithelkörper finden sich Mastzellen in wechselnder Zahl [*Getzowa (b)*]. Neuestens beschreibt auch *Bergstrand (a)* im interstitiellen Gewebe den Mastzellen ähnliche, aber im Gegensatz zu diesen positive *Schultzesche* Oxydasereaktion gebende Zellen, die er für umgewandelte Pigmentzellen hält; solche sind nach *Erdheim* in der Umgebung von größeren Arterienstämmen stets anzutreffen.

Das Parenchym besteht der Hauptmasse nach aus ziemlich großen polygonalen Zellen mit schlecht färbbarem Protoplasma und recht intensiv gefärbtem Kern, den sog. Hauptzellen. Der Kern dieser Zellen ist ungefähr von der Größe eines Erythrozyten, besitzt ein netzförmig angeordnetes Chromatingerüst und mehrere Kernkörperchen. Eine zweite Gruppe von meist größeren Zellen sind die chromophilen oder oxyphilen Zellen [*Welsh (b)*]; sie haben ein zart granuliertes, mit Eosin und anderen sauren Farbstoffen stark färbbares Protoplasma und einen kleinen, zentral gelegenen Kern. Nach *Erdheim (b)* kann man (nach *Altmann-Fixation*) zwei Arten von oxyphilen Zellen unterscheiden: große helle, mit wabigem Protoplasma und kleine dunkle, wie komprimierte, mit



homogenem Protoplasma. *Petersen* beschreibt nach dem 20. Lebensjahr diffus oder herdweise vorkommende, aufgequollene oxyphile Zellen mit degenerativem Charakter, die wohl als pathologische zu betrachten sind. (Siehe Fig. 4 der Farbtafel II.)

Eine von manchen Autoren als besondere Gruppe unterschiedene Zellform findet man der Bindegewebskapsel und den bindegewebigen Septis anliegend als eine radiär oder senkrecht auf die Verlaufsrichtung der Septa palissadenförmig angeordnete Reihe von kubischen oder zylindrischen Elementen mit elliptischen Kernen. Sie sind wohl den Hauptzellen beizuzählen, und bieten nur infolge ihrer Lagerung ein differentes Aussehen dar.

Die Epithelkörperchen beim Embryo bestehen ausschließlich aus Hauptzellen und noch beim Kinde findet sich dieser einheitliche Zelltypus lange Zeit vor. Nach *Harvier* sollen bereits beim Säugling, nach *Welsh*, *Erdheim* und *Getzowa* erst vom 10. Lebensjahre an oxyphile Zellen in wachsender Menge nachzuweisen sein. Sie sind zum Teil vereinzelt, zum Teil in der Zahl von 2, 3 und mehr Zellen unregelmäßig mit den Hauptzellen vermischt anzutreffen. Man sieht auch mannigfache Übergangsformen von Hauptzellen zu oxyphilen. Die von *Pepere* behauptete Umwandlung von oxyphilen Zellen in Hauptzellen wird von *Haberfeld* (d) in Abrede gestellt. Zuweilen bestehen einzelne Zellstränge ausschließlich aus oxyphilen Zellen. Man trifft auch eine follikelähnliche Anordnung der oxyphilen Zellen an und dann im Zentrum dieser Follikel eine kolloide, meist kugelige Einlagerung, deren Rand sich mit Eosin gut färbt. Die Gesamtmenge dieser Elemente ist variabel und steht, soweit bisher bekannt, weder mit dem Alter, noch mit pathologischen Zuständen des Individuums in direkter Beziehung.

Nach *Pepere* stellen die oxyphilen Zellen die eigentlich sezernierenden Elemente der Epithelkörper dar, deren spezifisches Sekretionsprodukt das Kolloid ist, während *Erdheim* in den oxyphilen Zellen nur funktionell bedeutungslose Rudimente erkennen will. *Marañon* fand in drei Fällen von Fettleibigkeit eine überaus große Vermehrung der chromophilen Zellen auf Kosten der Hauptzellen. Während *Petersen* das Vorkommen oxyphiler Zellen im höheren Alter leugnet, fand *Pepere* gerade in den Epithelkörpern älterer Individuen eine auffallend große Anzahl solcher, zum Teil zerstreut, zum Teil eigene Zellstränge bildend.

Aus der irrtümlichen Deutung der oxyphilen Zellen als sezernierender Elemente und des Kolloids als des spezifischen Sekretionsproduktes gelangt *Pepere* zum Schlusse, daß im Greisenalter und während der Schwangerschaft eine funktionelle Mehrleistung der Epithelkörperchen besteht, die in einer Hypertrophie des Organes ihren anatomischen Ausdruck findet, eine Auffassung, gegen welche *Haberfeld* berechtigte Einwände erhebt.

Neuestens hebt *Koopmann* <sup>1)</sup> die auffallend konstante Vermehrung der oxyphilen Zellen bis ins 8. Lebensdezennium besonders hervor; er

<sup>1)</sup> *Koopmann H.*, Beitrag zur Epithelkörperchenfrage. F. Z., P. 25, p. 342, 1921.

erblickt in ihnen gleichfalls den morphologischen Ausdruck der sekretorischen Tätigkeit.

Hier sei bemerkt, daß *Pepere* unter 8 Fällen von Eclampsia gravidarum dreimal nur zwei Epithelkörperchen, *Seitz (b)* in 4 Fällen von Eklampsie Verminderung der oxyphilen Elemente und des Kolloids fanden, *Allegrì* demgegenüber in seinen 4 Fällen eine manchmal evidente Vermehrung der chromophilen Zellen und des Kolloids beschreibt.

*Pepere* schildert in den Epithelkörperchen noch eine besondere Art von zylindrischen Zellen mit durchsichtigem hyalinem, ungefärbtem und nur äußerst fein granuliertem Protoplasma und basal gelegenen Kernen, welche um eine kleine zentrale, mit hyaliner Masse gefüllte Höhle oder um ein kapillares Blutgefäß in Form von Drüsenschläuchen gruppiert sind. Diese hyalinen Zellen sind zweifellos Abkömmlinge der Hauptzellen, denn manchmal trifft man verschiedene Phasen von Übergängen zwischen beiden Zellarten an.

Im allgemeinen bilden wohl die Hauptzellen den einheitlichen Typus der Bauelemente der Epithelkörper, welcher im Embryonalleben allein vorhanden ist, später aber teils durch die topographische Anordnung, teils durch verschiedene funktionelle Zustände eine weitere Differenzierung erfährt.

Nach *Bergstrand* hat die Parathyreoidea nur eine Art von Zellen, die Hauptzellen, die, verschiedenen Stadien der Sekretion und Entwicklung entsprechend, verschiedenes Aussehen und färberisches Verhalten zeigen. Das „wasserhelle“ Protoplasma dieser Zellen betrachtet er als einen durch Schrumpfung entstandenen leeren Raum, die sog. Granula als Kunstprodukte und die eosinroten Linien am Rande der „wasserhellen“ Leerräume als kolloide Sekretansammlungen in den Interzellularräumen. Die *Welsh*-schen eosinophilen Zellen sollen nur Degenerationsformen der Hauptzellen sein, die im Alter an Zahl zunehmen und degenerative Veränderungen an Kern und Protoplasma aufweisen. Ihr Protoplasma kann sich bis zur Auflösung verdünnen oder es wird eingedickt und zu Kolloid umgewandelt.

Für das Vorhandensein eines Sekretionsvorganges spricht, abgesehen von den in den Epithelkörperchen des Pferdes von *Bobeau (b)* beschriebenen Mitochondrien und von dem mit Hilfe der Uran-Silbermethode von *Ramón y Cajal* in den Epithelkörperchen eines jungen Elefanten dargestellten Netzapparat (*Kolmer c*), zunächst schon der histologische Befund von Fettkörnchen in den Epithelzellen der menschlichen und tierischen Epithelkörperchen. Solche fehlen vollkommen in der fötalen Drüse, sind aber bereits in den ersten Lebensmonaten nachzuweisen und ihre Menge nimmt mit dem Alter zu, doch ist sie von dem Ernährungszustande unabhängig. Die Körnchen bestehen zweifellos aus Fett, denn sie lösen sich in Äther-Alkohol, färben sich mit Scharlachrot, sind der Alkoholosmiumreaktion zugänglich und werden durch Lipase bei 37° vollkommen aufgelöst (*Pepere*). Nach *Bergstrand* sind die Fettgranula fuchsinophil und bestehen aus Neutralfett. Neben

dem echten Fett findet *Bobeau (a)* in der Parathyreoidea des Pferdes auch andere Lipide. Das Fett ist nicht als Degenerationsprodukt, sondern als physiologisches Stoffwechselprodukt zu betrachten.

Ein anderes intrazelluläres Sekretionsprodukt ist das Glykogen. *Petersen* fand in menschlichen Epithelkörperchen jeden Alters einen mehr oder minder hochgradigen Gehalt an Glykogen, das entweder in Form kleiner Kügelchen oder größerer Schollen im Zelleib eingelagert oder in Gestalt feiner Körnchen in den Bindegewebsspalten und Gefäßen angetroffen wird. Die Hauptzellen enthalten viel, die oxyphilen Zellen weniger Glykogen. Diese Befunde sind von *Guizzetti, v. Verébely (b)*, *Getzowa (b)*, *Yanase, H. Königstein (a)* und Anderen bestätigt worden.

Einen häufigen, wenn auch nicht konstanten Bestandteil der Glandulae parathyreoideae bildet das Kolloid. Dieses ist selten vor dem Ende des ersten Lebensdezenniums nachzuweisen. Von da ab nimmt seine Menge mit dem Alter zu. Es kommt zumeist herdweise an den Randpartien des Organes in den mannigfachsten Formen vor. Man trifft das Kolloid in Form von intrazellulären Kügelchen oder in größeren Massen auch interzellulär angehäuft. Das größte Interesse bietet das Auftreten kolloidführender, mit einem niedrigen Epithel ausgekleideter Bläschen, die den Follikeln der Thyreoidea gleichen. Während beim Foetus und Kind niemals Follikel im Epithelkörperchen anzutreffen sind, treten sie in geringer Zahl schon im zweiten Dezennium auf und werden nach *Erdheim* vom 30. Lebensjahre an niemals vermißt. Mit dem fortschreitenden Alter sollen die Follikel an Menge zunehmen. Im Zentrum der Follikel trifft man das Kolloid als eine kompakte homogene Masse an, während die Zellen der Follikel sich in Form eines Drüsenschlauches um das Kolloid gruppieren, zylindrische Formen annehmen und der Kern in die Peripherie rückt. Manchmal finden sich zahlreiche, mit Vakuolen versehene, größere Kolloidmassen ohne ein Wandepithel an ihrer Peripherie, mit zackigen Fortsätzen zwischen den benachbarten Epithelzellen. (Siehe Fig. 5 der Farbtafel II.)

Die funktionelle Bedeutung des Kolloids der Epithelkörper ist noch unklar. Hervorzuheben wäre zunächst, daß das Kolloid der Parathyreoidea unabhängig ist von der Kolloidproduktion der Schilddrüse, denn *S. Getzowa* fand in Kretin- und Idiotenschilddrüsen, in welchen die Kolloidproduktion der Thyreoidea stark vermindert oder ganz eingestellt war, die Kolloidmenge in der Parathyreoidea weder vermehrt noch vermindert.

Das Vorkommen von kolloidführenden Follikeln in den Epithelkörpern wird von den verschiedenen Autoren verschieden bewertet. *Benjamins* und *Petersen* sehen die Kolloidbildung als einen Degenerationsprozeß in den Epithelkörperchen an und messen ihr keinerlei Bedeutung bei. *A. Kohn (e)* führt die kolloidbildenden Follikel nicht auf die normale Funktion des Epithelkörperchens zurück, da diese in ihrem Vorkommen und Verhalten stark variieren. Doch deutete ihr Vorkommen mit Sicherheit auf eine sekretorische Funktion und die Ablagerung von Sekret auf eine

Fig. 4.

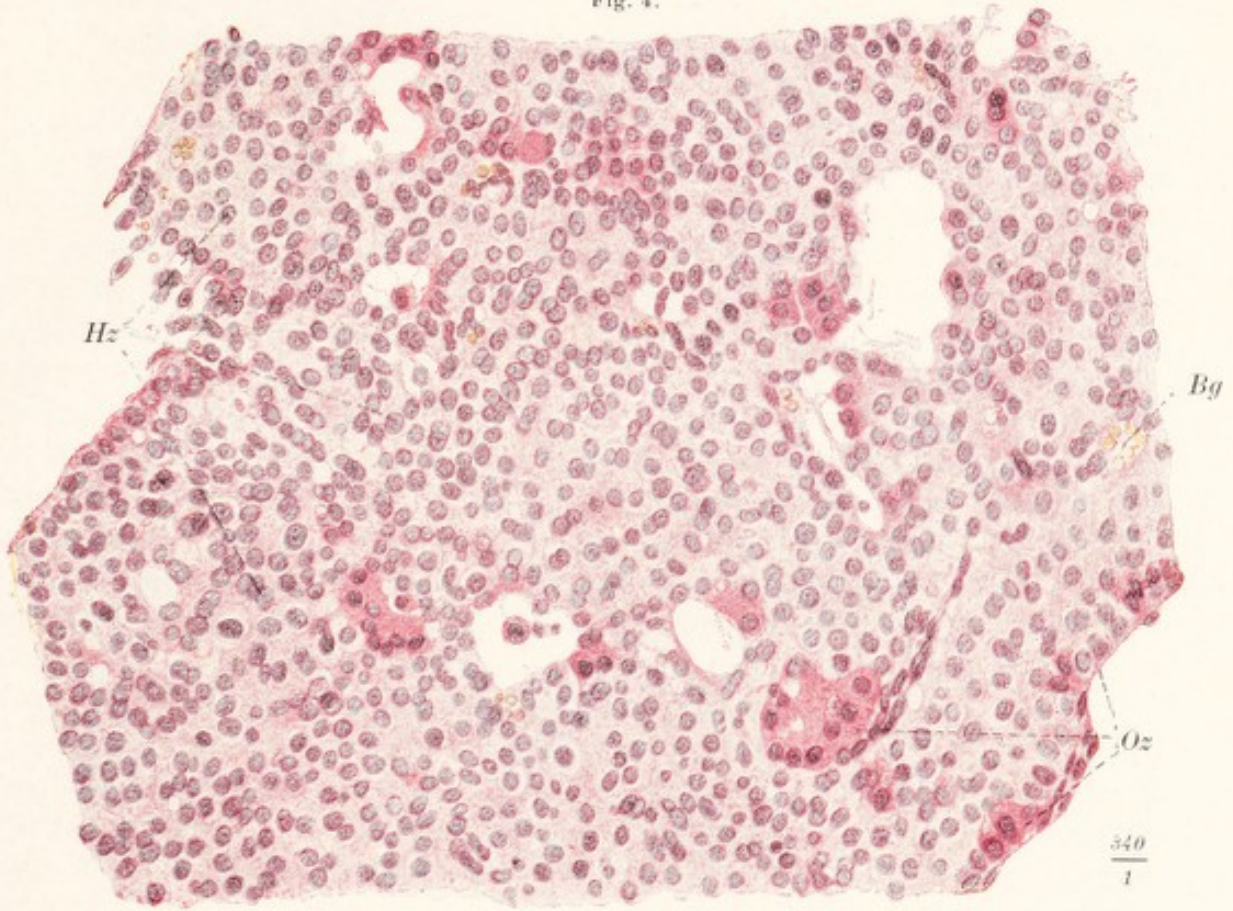


Fig. 5.





Verlangsamung der Abfuhr hin. Dieser Meinung schließt sich auch *Zucker-kandl (b)* an.

Nach *Erdheim (c)* besitzt jedes eiweißhaltige Sekret die Eigenschaft, bei Stagnation in geschlossenen Höhlen zu einer Masse einzudicken, deren Erscheinungsform sich vollkommen mit der des Schilddrüsenkolloids deckt. Von diesem Gesichtspunkte aus kann wohl das Sekret der Epithelkörper als Kolloid bezeichnet werden, ohne mit dem Schilddrüsenkolloid identisch zu sein. Nach diesem Autor ist der Grund für die Bildung kolloidführender Bläschen im Epithelkörperchen nicht in der Funktion, sondern in der phylogenetischen Entwicklung des Organes zu suchen. Im frühesten Embryonal-leben waren die Glandulae parathyreoideae ebenso Drüsen mit äußerer Sekretion wie die Schilddrüse oder die Hypophyse. Später entfernen sie sich von diesem ursprünglichen Typus und führen dementsprechend Drüsen-lumina nicht mehr konstant und nur in geringer Menge und behalten ihre ehemalige äußere Sekretion nur in mehr oder weniger rudimentärer Weise bei. Die Tendenz zur Bildung von Follikeln im 2. oder 3. Lebensdezennium ist dann als Rückfall zum ursprünglichen Baue anzusehen. Demgegenüber sieht *Welsh* die Entstehung von kolloidführenden Räumen als den höchsten Grad der Differenzierung der Epithelkörperchen an.

Nach *Livini (b)*, *Peperè*, *Marañon* ist das Kolloid der Parathyreoidea ein Sekretionsprodukt der spezifischen Drüsenzellen und unterscheidet sich vom Schilddrüsenkolloid durch seine physikalischen und chemischen Eigenschaften, insbesondere aber dadurch, daß bei seiner Entstehung Degenerationsprozesse der Drüsenzellen keine solche Rolle spielen wie in den Schilddrüsenfollikeln. Nach *Bergstrand* entsteht das Kolloid der Epithelkörperchen teils durch Degeneration *Welshscher* Zellen, teils durch Sekretion sowohl dieser als auch der Hauptzellen. Mit *Giemsa* färben sich die Zentren der großen Kolloidkörnchen blau, ihre Peripherie rot.

Durch die chemische Untersuchung der Epithelkörperchen ist das Vorhandensein von Jod nachgewiesen worden. Nach *Estes* und *Cecil* ist der Jodgehalt der Epithelkörper sehr unbedeutend. *Chénu* und *Morel* fanden in den beiden äußeren Epithelkörperchen von Hund und Kaninchen weniger als 0.025 mg Jod, viel weniger als im gleichen Gewicht des Schilddrüsenorgans. *Nagel* und *Ross* (zitiert nach *Cotoni*) fanden nach partieller Exstirpation der Parathyreoidea keine Veränderung der Jodmenge im zurückgebliebenen Rest. Nach *Berkeley* und *Beebe* enthalten die Epithelkörperchen ein jodfreies Nukleoproteid von spezifischer Wirksamkeit, das mittelst Fällung durch Essigsäure erhalten werden kann.

Eine für den Bau der Epithelkörperchen wichtige Rolle spielen die Gefäße. Auf dem Schnitt kann man einen oder mehrere Längs- oder Querschnitte von größeren Gefäßen sehen, die nicht selten in einer hilusartigen Einbuchtung des Organs verlaufen. Von dort senden sie mehrere größere Äste in das Körperchen, die sich ziemlich unvermittelt in ein dichtes Netz von Kapillaren auflösen. Die zahlreichen, ein engmaschiges Netz bildenden kapillaren Blutgefäße sind teils von einem zarten Bindegewebsmantel um-

scheidet, teils liegen ihre Endothelzellen direkt den Epithelzellen an. Eine Eigentümlichkeit der Gefäße scheint in der leichten Dehnbarkeit der Wandungen zu bestehen, denn bei Stauungsvorgängen erscheinen alle Gefäße, insbesondere die Kapillaren, prall mit Blut gefüllt. Größere Lymphgefäße sind selten anzutreffen. Die perivaskulären Lymphräume und Lymphspalten des Bindegewebes sind besonders bei älteren Drüsen stark erweitert.

In den Epithelkörperchen ziehen nach *Andersson* gröbere Nervenzweige den Gefäßen entlang und entsenden Zweige, welche für die Innervation der Gefäße bestimmte Plexus erzeugen. Außerdem geben sie aber auch Äste ab, welche die Gefäße nicht begleiten, sondern sich in das Drüsengewebe einsenken, zwischen den Epithelzellen verlaufen und nach mehrfachen dichotomischen Teilungen plötzlich spitz- oder knopfartig angeschwollen enden. Es liegen hier wirkliche intraepitheliale Nervenendigungen vor. Zu gleichen Ergebnissen gelangte *Rhinehart Darmon* bei seinen Untersuchungen über die Nerven der Epithelkörper mit Hilfe einer modifizierten *Golgi-Cajal-Methode*. *Kolmer (c)* beschreibt bei einem Hunde im Zentrum des Epithelkörperchens Lamellenkörperchen mit typischen Innenkolben.

---

# Physiologie des Schilddrüsenapparates.

## Historisches.

Die Schilddrüse, von den Alten zusammen mit den Mandeln als *Glandulae laryngis appositae* oder *adstantes* genannt und zu den Speicheldrüsen gezählt, erhielt erst von dem ersten Bearbeiter der Drüsen des menschlichen Körpers *Wharton* (1656) nach ihrer Gestalt (*θυρεός* vier-eckig) den Namen *Thyreoidea*. Dieser Autor betonte die Wichtigkeit der Schilddrüse für die Plastik und Konfiguration des Halses und glaubte, sie habe den Zweck, die Formschönheit des menschlichen Halses, besonders des weiblichen, zu erhöhen.<sup>1)</sup>

Solange man über den Bau des Organes nur mangelhaft unterrichtet war, konnten über seine physiologische Bedeutung die abenteuerlichsten Vorstellungen auftauchen. *Sömmering* konnte schon 1840 eine lange Reihe von Hypothesen, die man über den Nutzen der Schilddrüsen ersonnen hatte, zusammenstellen und widerlegen.

Hier mögen von den älteren Anschauungen nur einige Erwähnung finden. Ausführliche historische Darstellungen gaben *Fuhr* (1886), *Horsley* (1891), *Hellin* (1893) und *Langendorff* (1899).

Lange war die Meinung herrschend, daß die Drüse eine Verbindung mit der Kehlkopfhöhle habe und eine Flüssigkeit liefere, die das Innere des Kehlkopfes und der Luftröhre feucht erhalte. Im Sinne der schon von *Boërhave* aufgestellten Hypothese, daß das Organ von wesentlicher Bedeutung für die Stimmbildung sei, glaubt *L'Alouette* (1750), daß das Schilddrüsensekret vielleicht durch die Lymphgefäße in das Kehlkopfinnere sich ergießend, die Stimme weicher mache, während nach *C. F. Merkel* (1857) und *P. Martyn* (1857) die Schilddrüse rein mechanisch zur Stütze des Kehlkopfes und zur Verstärkung der Stimme dient. Nach *Luschka* (1860) wirkt

<sup>1)</sup> *Implent (glandulae thyreoideae) enim vaera spatia circa laryngem, partesque ejus protuberantes in laevorem ac planitiem deducunt; praesertim in feminis, quibus ad hanc causam majores intigerunt, eorumque colla aequaliora ac venustiora reddunt. (Adenographia, p. 111.)*



die Schilddrüse als mäßig elastischer Polster, um Kehlkopf, Luftröhre, Gefäße und Nerven des Halses vor direktem Muskeldruck zu schützen.

Eine unter Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse und insbesondere der reichlichen Vaskularisation des Organs von *B. Schreger* (1791) ausführlich begründete Theorie erblickte in der Schilddrüse ein Regulationsorgan für die Gehirnzirkulation. Tatsächlich ist die Thyreoidea mit ihren äußerst zahlreichen arteriellen und venösen Gefäßen, welche mit den großen Blutbahnen des Schädels in direktem Konnex stehen, und dann mit ihrem enorm entwickelten Kapillarnetz dem Blutstrom, der dem Gehirne zufließt und von dort abströmt, gewissermaßen vorgeschaltet. Bei der Betrachtung dieser Verhältnisse konnte leicht die Vorstellung auftauchen, daß die Schilddrüse als Blutreservoir des Gehirns dient, indem sie bei Zirkulationsänderungen ein Andrängen von Blut zum Gehirn verhindern, andererseits auch große vom Gehirn abfließende Blutmengen in ihre Bluträume aufnehmen kann.

Die *Schregersche* Theorie, der sich bald auch *B. Busch* (1806) anschloß, erfuhr aber bereits 1820 durch *B. Hofrichter* eine gründliche, auf anatomische Tatsachen und physiologische Beobachtungen gestützte Widerlegung. Im Jahre 1864 wurde aber die Regulationstheorie von *Liebermeister*, dem offenbar die *Schregersche* Arbeit ebenso wie die *Hofrichtersche* Widerlegung unbekannt geblieben waren, von neuem aufgestellt, indem er der Schilddrüse die Funktion zuschreibt, einen geregelten, von der Schwere und anderen Zufälligkeiten unabhängigen Blutzufuß zum Gehirn zustande zu bringen. Je nach der Stärke des Blutdruckes wird die Blutbahn der Schilddrüse mehr oder weniger als Sicherheitsventil geöffnet, um andererseits bei eintretender Anämie durch Kontraktion ihrer Gefäße das Blut nach oben, nach dem Gehirn zu treiben. Die zur Begründung vorgebrachten anatomischen und physiologischen Momente waren im wesentlichen die schon von *Schreger* angegebenen.

Auf Grund ausgedehnter Messungen wollte dann *Meuli* (1884) einen erheblichen Einfluß der Körperstellung auf das Volumen der Schilddrüse, ein Anschwellen beim Liegen und ein Abschwollen beim Sitzen nachweisen. Schon früher (1857) bemerkte *D. Forneri*, daß der Halsumfang während des Schlafes zunimmt und wollte deshalb die Schilddrüse mit dem Zustandekommen des Schlafes in Zusammenhang bringen.

Die alte *Schreger-Liebermeistersche* Lehre ist in neuerer Zeit in modernisiertem Gewande von *E. v. Cyon* (a) vorgeführt worden. *v. Cyon* meint, daß die in der Schilddrüse gebildete aktive Substanz, das Jodthyrin, die druckregulatorischen Nervenapparate des Herzens zu erhöhter Tätigkeit anrege. Auf diese Weise werde der Blutdruck herabgesetzt und die Zirkulation verlangsamt. Zugleich soll die zentrale Vaguserregung auf dem Wege der in den Bahnen dieses Nerven zur Schilddrüse ziehenden Vasodilatoren eine Erweiterung der Schilddrüsengefäße herbeiführen, wodurch der Blutzufuß zum Gehirn weiter vermindert wird.

Wir werden erst nach der Besprechung der Wirkungen der Schilddrüsenextrakte in die Lage kommen, die Voraussetzungen der Theorie *Cyons* auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Hier sei nur bemerkt, daß die so notwendigen und leicht beizubringenden experimentellen Beweise für eine Veränderung der Hirnzirkulation unter dem chemischen oder nervösen Einflusse der Schilddrüse bisher nicht vorliegen.

Eine schon zum Teil im Altertume geäußerte und dann besonders von *J. F. Meckel* vertretene Ansicht postulierte innige physiologische Beziehungen zwischen der Schilddrüse und den weiblichen Genitalorganen. Ihre Stützen bildeten die Beobachtungen über die besondere Größe der Schilddrüse bei Frauen, ihre Anschwellung während der Menstruation, bei der Defloration und namentlich während der Gravidität.

Bei den Römern bestand die Sitte, den Hals neu vermählter Frauen mittelst eines Fadens zu messen und das Messungsergebnis zur Prüfung der Virginität zu verwerten.

Die Anschwellung der Thyreoidea während der Menses und namentlich in der Schwangerschaft ist auch in neuerer Zeit von guten Beobachtern konstatiert worden (*H. W. Freund* 1883). Ein Teil dieser Größenzunahme kann vielleicht auf den allgemeinen Gefäßturgor bezogen werden. Wir werden aber hören, daß zwischen der Schilddrüse und den Keimdrüsen tatsächlich biologische Beziehungen bestehen.

Nach einer bereits auf die Kenntnis des histologischen Baues und unter Berücksichtigung der Strukturanalogien der Schilddrüse mit den Lymphdrüsen und der Milz aufgebauten, zum erstenmal von *Tiedemann* ausgesprochenen Ansicht sollte die Schilddrüse mit der Blutbildung in Zusammenhang stehen und in dieser Beziehung die Milz unterstützen, ja sogar vertreten können (*Zesas, Credé*). Auch für eine Beeinflussung der Blutbildung, allerdings auf indirektem Wege, bringen die neueren Erfahrungen einige Belege.

Die Lebenswichtigkeit und die funktionelle Bedeutung des Schilddrüsenapparates für den ganzen Organismus erhellte zum ersten Male aus den schweren Folgen, welche dessen Exstirpation nach sich zieht.

Die ersten Exstirpationsversuche an Tieren wurden zu therapeutischen Zwecken von *Raynard* (1834—35) ausgeführt. Die totale Entfernung des Kropfes bei Hunden gelang am häufigsten bei Tieren mittleren Alters, sehr selten bei alten; bei jungen, 2—3 Monate alten Tieren beobachtete er, daß der Tod einige Tage, ja sogar am Tage nach der Operation eintrat, ohne daß die Sektion irgendwelche Läsionen entdecken ließ, welchen man den Tod zuschreiben konnte. *Astley-Cooper* (1836) sah nach Entfernung der Schilddrüse zwei 10 Wochen alte Hunde krank und blödsinnig werden, doch sind die Tiere sehr bald nach der Operation getötet worden. *Rapp* (1840) fand die Exstirpation der normalen Schilddrüse an einem Hund und an einer Ziege ohne Folgen, während nach Entfernung der kropfig entarteten Drüse sehr bald der Tod eintrat. Nach *v. Barde-*

*leben* (1841) können Hunde und Kaninchen die Schilddrüsenentfernung ohne Folgen überleben. Nur bei einem Hunde sah er nach der Operation schwere Krampferscheinungen.

Dem Physiologen *Moritz Schiff* gebührt das Verdienst, zum erstenmal im Jahre 1854 an einer Reihe von Tierarten die Folgen der Thyreoidektomie näher studiert und darauf hingewiesen zu haben, daß diese Operation von schweren Krankheitserscheinungen gefolgt ist. *Schiff's* Versuchsergebnisse, welche in seiner Arbeit: „Über die Zuckerbildung in der Leber“ (Würzburg 1859) veröffentlicht wurden, blieben aber ein Vierteljahrhundert unberücksichtigt, bis er selbst (1884) angesichts der inzwischen am Menschen gemachten Erfahrungen über die Folgen der Kropfexstirpation an seine älteren Tierversuche erinnerte und sie durch neue ergänzte.

In Hunderten von Tierversuchen und in zahlreichen Fällen von Total-exstirpationen des Kropfes beim Menschen ist seither festgestellt worden, daß die totale Entfernung der Schilddrüse schwere, häufig zu letalem Ausgange führende Erkrankungen zur Folge hat. Die negativen Ergebnisse, über welche von einzelnen Autoren berichtet wurde, erklären sich zum Teil dadurch, daß irrtümlicherweise andere Halsorgane, z. B. die Speicheldrüsen und nicht die Schilddrüse oder diese nur teilweise entfernt wurden, teils dadurch, daß die Tiere nach der Exstirpation nicht genügend beobachtet wurden, um die charakteristischen Erscheinungen wahrnehmen zu können. Wichtiger schien der Einwand, welchen *H. Munk* in den 80er Jahren gegen die Deutung der Folgen der Thyreoidektomie erhob und bis in die 90er Jahre mit großem Eifer verteidigt hat. *Munk* bezog die von ihm beobachteten Folgezustände nicht auf die Entfernung der Drüse, sondern auf die Verletzung der benachbarten Nerven, beziehungsweise auf die Nebenverletzungen, welche durch die Operation gesetzt worden sind. Demgegenüber ist von verschiedenen Seiten gezeigt worden, daß man die Drüsenerven in der verschiedensten Weise reizen oder verletzen kann, daß tiefe eiternde Wunden am Halse gesetzt werden können, ohne daß jemals die charakteristischen Symptome eintreten, welche der Totalexstirpation des Organs stets folgen und davon unabhängig sind, ob die Nerven verletzt sind oder nicht. Heute wird wohl von keiner Seite mehr in Zweifel gezogen, daß die nach der Totalexstirpation des Schilddrüsenapparates eintretenden Krankheitserscheinungen auf den Wegfall der innersekretorischen Tätigkeit dieses Organs bezogen werden müssen.

Es waren zwei in der Erscheinungsweise und im Verlaufe völlig verschiedene Krankheitsbilder, welche nach dieser Operation beobachtet werden konnten. Einerseits eine rasch einsetzende, in schweren Krämpfen sich äußernde, offenkundig das Nervensystem betreffende Erkrankung, welche man wegen der Ähnlichkeit mit einem längst bekannten idiopathischen Krankheitsbilde des Menschen **Tetanie** benannte und andererseits ein mehr chronisch sich entwickelnder Zustand, der durch Ernährungsstörungen der verschiedensten Art, beim Menschen insbesondere durch eigenartige ödematöse Schwellung der Haut, durch Abnahme der Geisteskräfte und bei jugendlichen

Individuen durch eine auffällige Hemmung des Wachstums charakterisiert war und welcher die Bezeichnung **Myxoedème postopératoire** (*Reverdin*) oder allgemeiner **Kachexia strumi-** resp. **thyreopriva** (*Kocher*) erhielt. Man betrachtete diese Krankheitsbilder nicht als wesensdifferente, sondern, auf die Beobachtungen am Menschen gestützt, welcher nach Entfernung der Schilddrüse ebenso an akuten, wie an chronischen Folgezuständen erkranken kann, als ätiologisch und pathogenetisch einheitliche Krankheiten, die durch Übergänge miteinander verbunden sind.

Die Erklärung für die auffallende Tatsache, daß der Wegfall einer Organfunktion zwei völlig verschiedene Symptomenkomplexe herbeiführen könne, ist auf Grund von Tierversuchen in den verschiedensten Faktoren, im Alter der Tiere, in äußeren Bedingungen (wie die Umgebungstemperatur), in der Verschiedenheit der Tierspezies und dadurch bedingten Differenzen des Vorkommens von akzessorischen Schilddrüsen und endlich im Stoffwechsel und in der Ernährungsweise gesucht worden. Das entscheidende Moment schien das letztgenannte zu sein, denn es zeigte sich typisch, daß die Schilddrüsenentfernung bei Karnivoren stets eine tödliche Tetanie bedingte, während bei Herbivoren eine solche stets vermißt wurde und nur Ernährungsstörungen in Form einer chronischen Kachexie oder im jugendlichen Alter Wachstumsstörungen beobachtet werden konnten.

Erst durch die Entdeckung der *Glandulae parathyreoideae* durch *Sandstroem* (1880) ist die Grundlage für eine zutreffende Deutung dieser Differenzen im Verhalten der verschiedenen Tierarten geschaffen worden. Allerdings dauerte es auffallend lange, bis diese anatomische Basis für die experimentelle Forschung benutzt wurde. Erst zehn Jahre später ist vom französischen Physiologen *E. Gley* gezeigt worden, daß auch Pflanzenfresser, wie Kaninchen, an Tetanie erkranken, wenn man bei diesen Tieren nicht nur die Schilddrüsen, sondern auch die örtlich von diesen entfernt an der Karotis gelegenen *Glandules thyroïdiennes* extirpiert, also eine *Thyroidectomie complète* ausführt.

Nach *Gley* treten diese *Glandules* erst dann in Funktion, wenn die Schilddrüse entfernt ist. Er betrachtete jene als akzessorische Organe von embryonalem Bau, welche sich erst nach Exstirpation des Hauptorganes zu funktionierendem Schilddrüsenengewebe differenzieren. Zugleich soll auch eine Transformation ihrer Struktur in Schilddrüsenengewebe eintreten.

Nachdem durch die gründlichen Untersuchungen *A. Kohns* die Anatomie der *Glandulae parathyreoideae* vollkommen aufgeklärt war, konnte die Erforschung ihrer funktionellen Bedeutung mit Aussicht auf Erfolg unternommen werden. Im Jahre 1896 zeigten *Vassale* und *Generalì*, daß beim Hund die Entfernung aller Epithelkörperchen zur Tetanie führt, während umgekehrt die Exstirpation der Schilddrüse bei Erhaltung der Epithelkörper symptomlos vertragen wird. Diese Versuchsergebnisse wurden zwar in der Folge von mehreren Seiten bestätigt (*Roux* 1896, *Gley* 1897, *Moussu* 1894, *Welsh* 1898, *Capobianco* 1899), doch traten in ihrer Deutung

manche Divergenzen zutage. Die pathogenetische Bedeutung der Glandulae parathyreoideae bei der sogenannten Tetania strumipriva fand namentlich bei den Chirurgen nicht die entsprechende Würdigung.

Auf Grund eigener Versuche, in welchen nicht nur die Tetanie nach Epithelkörperentfernung, sondern auch das Auftreten von Wachstumsstörungen bei jungen Karnivoren nach Entfernung der Schilddrüsen und Schonung der Epithelkörper demonstriert werden konnte, habe ich (1901) die genetische Verschiedenheit der Tetanie und Kachexie betont und für die Kropfoperation als Postulat erklärt, daß bei jeder Strumektomie nicht nur ein entsprechender Rest der Schilddrüse zurückgelassen, sondern auch die Epithelkörper unbedingt geschont werden sollen.

Spätere Arbeiten von *Jeandelize* (1903), *Walbaum* (1903), *Pineles* (1904), *Erdheim* (1906), *Pfeiffer* und *Mayer* (1907), *Hagenbach* (1907), *Haberfeld* und *Schilder* (1909) und neueste von *Noel Paton* und seinen Schülern (1917) brachten weitere Beiträge zur Kenntnis der postoperativen Tetanie bei verschiedenen Tierarten. Nur wenige Experimentatoren nehmen einen abweichenden Standpunkt in dieser Frage ein und sind mehr oder weniger ausgesprochene Gegner der parathyreopriven Genese der Tetanie. Einzelne (*Kishi* 1904, *Caro* 1907) betrachten die Epithelkörperchen als Ersatzorgane der Schilddrüse, *F. Blum* (1906) als „jugendliches Schilddrüsengewebe ohne jede eigenartige Verpflichtung und Verrichtung im Körper“. Die differenten Versuchsergebnisse von *Lanz* (1905) an Berner und Holländer Ziegen — nach der gleichen Operation zeigten die ersteren nur Kachexie, während fast die Hälfte der letzteren an akuter Tetanie zugrunde ging —, die zuweilen als Beweise gegen die Epithelkörperchentheorie angeführt werden, weisen doch nur auf die Notwendigkeit der genaueren Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse in jedem einzelnen Falle hin. Die auf ausgedehnte Versuchsreihen gestützte Gegnerschaft von *Swale Vincent* und *Jolly*, sowie von *Forsyth* verdient eine größere Beachtung. Die von dieser Seite beigebrachten Argumente sollen später ausführlich diskutiert und widerlegt werden.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *Blum* vertrat noch in einem Vortrage im ärztlichen Verein zu Frankfurt a. M. am 5. Mai 1913 die Anschauung, daß es eine funktionelle und anatomische Sonderstellung der Epithelkörperchen nicht gebe und daß die Tetanie keineswegs von dem Ausfall der isolierten Epithelkörperchen, sondern vom Ausfall des Schilddrüsengewebes im allgemeinen abhängt. Dieser Vortrag ist nicht veröffentlicht worden. Im Jahresberichte des ärztlichen Vereines zu Frankfurt 1913 ist nicht der Vortrag, wohl aber die Diskussion zu dem Vortrage *Blums* abgedruckt, in welcher *B. Fischer* auf Grund einer eingehenden Kritik und genauen Nachuntersuchungen die *Blumsche* Auffassung widerlegt. In seinem Schlußworte (Ärztl. Verein, Frankfurt a. M., 23. Juni 1913) wendet sich *Blum* gegen meine Bemerkung (2. Aufl., Seite 245) über seinen Vortrag aus dem Jahre 1906: „Angesichts des Sektionsbefundes von *Blum* und bei Betrachtung des beigegebenen mikroskopischen Bildes kann man den Verdacht nicht unterdrücken, daß in diesen Versuchen nicht kleine Schilddrüsenreste, sondern tatsächlich Epithelkörper selbst zurückgelassen wurden“ und demonstriert an den damaligen Präparaten „umgewandelte Schilddrüsenreste“. *B. Fischer* konnte aber zeigen, daß es sich sowohl in

Heute kann es als feststehend betrachtet werden, daß die nach Entfernung des Schilddrüsenapparates auftretenden akuten nervösen Erkrankungen in ihrer Genese von der Schilddrüse unabhängig und nur durch Mitentfernung der Epithelkörper bedingt sind, daß die Tetanie somit durch Wegfall der Tätigkeit der Glandulae parathyreoideae hervorgerufen wird und richtig nur als **Tetania parathyreopriva** bezeichnet werden kann. Die Frage, ob diese nach der alleinigen Entfernung der Epithelkörper auftretende Krankheit völlig identisch ist mit jener, welche der totalen Thyreoparathyreoidektomie folgt, ist allerdings noch nicht endgültig entschieden. Doch muß hervorgehoben werden, daß eine Differenz im Symptomenbilde bei derselben Tierart und gleichem Alter der verwendeten Tiere kaum wahrzunehmen ist. Es können nur Unterschiede in der Rapidität des Auftretens und in der Intensität der Erscheinungen vorkommen.

Einen wesentlichen Fortschritt für die Schilddrüsenphysiologie brachte die erfolgreiche Bekämpfung der Ausfallerscheinungen durch Substitution des Organs.

Den Gedanken, die durch die operative Entfernung der Schilddrüse gesetzten Störungen mittelst einer Transplantation zu beheben, faßte zum ersten Male schon *M. Schiff* im Jahre 1884 und es gelang ihm, schilddrüsenlose Hunde durch die Transplantation frischer Schilddrüse in die Peritonealhöhle längere Zeit am Leben zu erhalten. Erst durch die exakten Versuche von *v. Eiselsberg* (1892) ist der Nachweis geführt worden, daß die implantierte Schilddrüse einheilen und das Auftreten der postoperativen Tetanie verhüten kann. Durch die Versuche von *Schiff* ermutigt, hat *Kocher* die Schilddrüsentransplantation auch am Menschen allerdings ohne Erfolg versucht, während *Bircher* (1890) bei einer Frau mit Kachexia strumipriva durch die Schilddrüsenimplantation einen vorübergehenden Erfolg erzielen konnte. *Horsley* trat dann mit dem Vorschlage hervor, die Einpflanzung von Schafschilddrüsen nicht nur beim postoperativen, sondern auch beim genuinen Myxödem und beim Kretinismus zu versuchen. Die hierauf von mehreren Chirurgen ausgeführten Implantationen hatten kürzer oder länger dauernde günstige Erfolge.

diesen alten, als auch in den von *Blum* neuestens demonstrierten Präparaten nicht um eine Umwandlung von kleinen Schilddrüsenresten in Epithelkörpergewebe, sondern um Verwechslungen mit regenerierendem Schilddrüsenengewebe handelt. *Fischer* (Ärztl. Ver., Frankfurt, 18. Aug. 1913) konnte übrigens bei der mikroskopischen Serienuntersuchung der Halsorgane einer jener Ratten, welche von *Blum* operiert, nach seiner Angabe „ohne Schilddrüse und Epithelkörperchen schon seit vielen Monaten gesund waren“, nachweisen, daß „ein erheblicher Teil beider Schilddrüsenlappen und ein sehr großes Epithelkörperchen noch vorhanden waren.“ Damit ist der Nachweis erbracht, daß zum mindesten in einem Teile der *Blumschen* Versuche das erste und wichtigste Fundament für Schlußfolgerungen im Sinne *Blums* fehlt. Diese auf die publizierten Protokolle des Frankfurter Ärztevereines gestützte Darstellung bezeichnet *Blum* in einem Briefe an mich (3. März 1916) als „einseitig und irrtümlich“, ohne jedoch dieses Urteil irgendwie sachlich zu begründen.

Gegenüber der relativ schwierigen und nicht ganz harmlosen operativen Transplantation bedeutete die Einführung der Substitutionstherapie mittelst Zufuhr von Schilddrüsenensaft schon methodisch einen großen Fortschritt; sie ist besonders bedeutungsvoll für die nähere Erkenntnis der Funktion des Schilddrüsenapparates.

Im Jahre 1891 berichteten *Pisenti* und zu gleicher Zeit *Vassale* und bald nach ihnen *Gley*, daß es gelingt, die nach Schilddrüsenentfernung auftretenden Erscheinungen durch intravenöse Injektion von wässrigen Extrakten der Schilddrüse zum Rückgang zu bringen. Als Ausfallerscheinungen bei Tieren wurden damals in erster Reihe oder fast ausschließlich die tetanischen Symptome betrachtet und die erzielten Besserungen betrafen nur die Tetanie. Die Kachexie und Tetanie sind damals noch als einheitliche Krankheitsbilder angesehen worden.

Wenn wir auch heute wissen, daß die nach Entfernung des Schilddrüsenapparates auftretenden akuten Störungen auf die Mitentfernung der *Glandulae parathyreoideae* zu beziehen sind und die älteren Angaben über die Substitution der Schilddrüse demnach einer Revision bedürfen, so ist doch inzwischen durch ausgedehnte Erfahrungen am Menschen festgestellt worden, daß die Schilddrüsenstoffe spezifische Heilmittel für alle jene Krankheitszustände bilden, welche durch ein Fehlen oder ungenügendes Funktionieren der Schilddrüse entstanden sind. Die therapeutischen Erfolge der Schilddrüsenmedikation bilden ein wichtiges Beweisstück für die innersekretorische Tätigkeit der Schilddrüse.

Durch die Feststellung der physiologischen Wirkungen der Schilddrüsenstoffe, insbesondere ihres mächtigen Einflusses auf den Stoffwechsel, gewann man dann auch einen näheren Einblick in den Mechanismus der Schilddrüsenfunktion. Wichtige Ergänzungen lieferte die Symptomatologie der Hypo- und Hyperthyreose beim Menschen.

Für die nähere Erkenntnis des Chemismus der Schilddrüse war die Entdeckung *Baumanns* im Jahre 1895, daß die normale Schilddrüse Jod in organischer Bindung in erheblicher Menge enthält, von besonderer Bedeutung.

Wie es scheint, ist in der letzten Zeit wieder ein entscheidender Schritt nach vorwärts geschehen. Den Bemühungen *Kendalls* verdanken wir die Kenntnis der Darstellung und der Konstitution eines jodhaltigen, mit dem Tryptophan verwandten Körpers aus der Schilddrüse, des von ihm sogenannten Thyroxins, in dem wir das innere Sekret oder zumindest einen Wirkstoff der Schilddrüse zum ersten Male in reinem Zustande vor uns haben. Welche bedeutsame Folgerungen hieraus für die Physiologie und auch für die Pathologie und Therapie erwachsen werden, wird die nahe Zukunft lehren.

---

## Physiologie der Glandulae parathyreoideae.

### Exstirpationsversuche.

#### Die parathyreoprive Tetanie bei Tieren.

Die Folgen der Entfernung der Glandulae parathyreoideae, beziehungsweise des ganzen Schilddrüsenapparates bei Tieren sind je nach der Spezies und dem Alter der Versuchstiere einigermaßen verschiedene. Neben der typischen, in eigenartigen Muskelkrämpfen sich manifestierenden **akuten Tetanie** kommen auch andere, mit Lähmungserscheinungen verknüpfte akute Erkrankungen vor. Zuweilen sieht man abortive Formen, sowie eine nur in einer Übererregbarkeit der Nerven sich dokumentierende sog. **latente Tetanie**, letztere nach partieller Parathyreoidektomie, und endlich bei manchen Tieren eine mit verschiedenen trophischen Störungen einhergehende **chronische Tetanie**.

Das typische, beim Hund und bei der Katze am besten ausgeprägte Krankheitsbild der akuten Tetanie ist folgendes: Nach einer Latenz von 24—72 Stunden [nach *Marine (g)* bei Hunden schon zuweilen nach 7 Stunden], während welcher das scheue Benehmen und das ruhige Verhalten der Tiere auffällt und auch Appetitlosigkeit, sogar völlige Verweigerung der Nahrungsaufnahme<sup>1)</sup>, gesteigerter Durst, zuweilen auch herabgesetzte Körpertemperatur und Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, sowie zuletzt auch das Phänomen der mechanischen Übererregbarkeit peripherer Nervenstämmen wahrzunehmen sind, treten zunächst fibrilläre Zuckungen in einzelnen Muskeln des Kopfes, des Gesichtes, des Rückens und des Schwanzes auf. An den folgenden Tagen werden diese

<sup>1)</sup> Nach *Carlson (a, e)* sind bei parathyreopriven Hunden der Tonus und die Hungerkontraktionen des leeren Magens herabgesetzt, was zum Teil wenigstens den hochgradigen Appetitmangel der Tiere erklären kann. *Keeton* konnte zeigen, daß bei parathyreopriven Katzen die Magensaftsekretion vermindert, sogar völlig unterdrückt ist. Die gesamte und freie Azidität, sowie die verdauende Kraft des Magensaftes ist stark vermindert. Beim spontanen oder durch Kalziumsalze erzeugten Abklingen der Tetaniesymptome nimmt die Magensekretion wieder zu.



Muskelkrämpfe häufiger und intensiver; man bemerkt ein Wetzen an der Schnauze, steifen Gang, Auftreten mit dem Pfotenrücken, häufig auch eine durch tonischen Krampf bedingte eigenartige Stellung der Pfoten, daneben diffuse klonische Krämpfe in verschiedenen Muskelgruppen, insbesondere ein typisches, durch blitzartige Zuckungen hervorgerufenes Schütteln der einzelnen Extremitäten.

Das *Chvosteksche* Phänomen (Zuckungen im Gebiete des Facialis bei einem Perkussionsschlag vor dem äußeren Gehörgang) ist zuweilen sehr deutlich, fehlt aber oft und kann daher nicht als pathognomonisches Zeichen verwertet werden. Viel deutlicher ist bei Katzen ein tonischer Krampf in den Masseteren beim Abwärtsziehen des Unterkiefers. Das *Trousseau'sche* Phänomen kann manchmal in sehr frühen Phasen beobachtet werden und fehlt selten während der typisch ausgebildeten Erkrankung. Druck auf die Nervenstämme der oberen oder unteren Extremität, noch deutlicher aber Umschnürung der Extremitäten löst einen tonischen Krampf aus.

Im weiteren Verlaufe der Erkrankung verbreiten sich die klonischen Krämpfe auf nahezu alle Muskeln des Körpers und es tritt dann ein sog. tetanischer Anfall ein. Ein solcher setzt mit stark gesteigerter Atem- und Herztätigkeit und weiterer Erhöhung der schon während der früheren Krämpfe angestiegenen Körpertemperatur auf 41—42,5° C ein. Plötzlich legt sich das Tier auf die Seite und zeigt äußerst frequente dyspnoische Atmung, die von einzelnen tiefen krampfhaften Inspirationen unterbrochen wird, oder es tritt Opisthotonus und tetanischer Zwerchfellkrampf ein und das Tier geht im Anfall an Erstickung zugrunde. Sehr häufig erholen sich jedoch die Tiere selbst von einem sehr schweren Anfalle, es wird die Atmung und die Herzaktion allmählich langsamer, die Temperatur sinkt sogar unter die Norm und es bleibt nur eine hochgradige Mattigkeit zurück. Nach einer kürzeren oder längeren Pause von einigen bis 48 Stunden verstärken sich die fibrillären Zuckungen zu einem neuerlichen Anfalle. Nach einigen Anfällen magern die Tiere sehr stark ab, sie verweigern jede Nahrungsaufnahme, erbrechen wiederholt, haben häufige diarrhöische, zuweilen blutige Stuhlentleerungen und gehen spätestens 10—14 Tage nach der Operation zugrunde.

*Boldyreff* (a, b) konnte an total thyreoparathyreoidektomierten Hunden zeigen, daß sie die Fähigkeit der Wärmeregulation verlieren, daß durch Erwärmung solcher Tiere ein tetanischer Anfall ausgelöst wird, wobei ihre Eigentemperatur um 3—4° ansteigt. Auch die durch Muskelarbeit hervorgerufene Steigerung der Eigenwärme führt zum Auftreten der tetanischen Krämpfe. Andererseits kann man durch Abkühlung den Anfall abkürzen und auch völlig aufheben. Bei übermäßiger Abkühlung sinkt die Körpertemperatur, es tritt eine Starre der Rumpf- und Extremitätenmuskeln und unter Atmungsstillstand der Tod ein.

*Boldyreff's* Schüler, *Karelkin* berichtet kurz über Versuche, in welchen an thyreoidektomierten Hunden durch die Körpertemperatur erhöhende

Mittel, wie Kokain, Koffein und Tetrahydrobetanaphthylamin, subkutan appliziert, schon mit geringeren Dosen eine bedeutendere Steigerung der Körpertemperatur erhalten wurde als bei Kontrolltieren. Gleichzeitig waren mit Anwachsen der Eigenwärme bei den operierten Tieren eine Beschleunigung der Herztätigkeit und der Atmung, fibrilläre Muskelzuckungen und auch allgemeine Krämpfe zu beobachten. Temperaturherabsetzende Substanzen, wie Antipyrin, Chinin und Kairin, vor allem aber Chloroformnarkose erzeugten eine wesentlich stärkere und länger anhaltende Verminderung der Körperwärme.

*W. B. Koch* beschreibt eine mit herabgesetzter Erregbarkeit des Nervensystems, Muskelschwäche und allgemeiner Depression einbergehende, in zwei bis zehn Tagen zum Tode führende Erkrankung bei Hunden nach der Parathyreoidektomie.

Der Sektionsbefund parathyreopriver Tiere ist, von einer häufig wahrnehmbaren Pneumonie abgesehen, gewöhnlich ein negativer; *Carlson* und *Jacobson (b)* machen auf die häufig anzutreffenden Hämorrhagien in der Darmschleimhaut parathyreopriver Hunde aufmerksam. *W. B. Koch* fand außerdem eine intensive Hyperämie und Hämorrhagien der Leber, Milz und Niere, mikroskopisch in der Leber und Milz Zeichen des Blutkörperchenzerfalls mit Neubildung, ferner im Nervensystem Veränderungen der *Nissl*-Körperchen.

Bei jungen Hunden beobachtet man eine etwas abweichende Form der Tetanie. Es treten zwar auch klonische Muskelzuckungen in einzelnen Regionen auf, doch am häufigsten sind Anfälle von tonischen Krämpfen in der Glottis, in den Respirations- und Extremitätenmuskeln. Der ganze Körper und insbesondere die hinteren Extremitäten werden steif gestreckt, so daß man das Tier in dieser Seehundstellung frei in der Luft halten kann. Bei der häufigen Wiederholung solcher Anfälle entwickelt sich eine starre Lähmung der hinteren Extremitäten, welche bei der Fortbewegung am Boden nachgeschleift werden. Die Tiere gehen an aufsteigender Lähmung zugrunde. Das Überwiegen der tonischen Krämpfe und das Zurücktreten der klonischen bei jungen Hunden wird auch von *Morel (h)*, sowie *Noël Paton* und *Findlay* hervorgehoben.

Neuestens berichten *Farner* und *Klinger (a)*, daß in ihren Versuchen an Katzen nach radikaler, mikroskopisch kontrollierter Entfernung der vier Epithelkörperchen in 20% der Fälle die Tetanie fehlte, von den übrigen Tieren zeigte ein Teil nur ganz leichte vorübergehende Zeichen der Erkrankung. Ein Parallelismus zwischen der Zahl und Größe der von ihnen fast immer angetroffenen kleinsten akzessorischen Körperchen in der Thymus und dem Auftreten der Tetanie war nicht nachzuweisen. Die Anwesenheit oder das Fehlen der Epithelkörperchen betrachten diese Autoren als einen wichtigen Faktor für das Auftreten der Tetanie, aber nicht für das allein entscheidende Moment.

Die totale Thyreoidektomie beim Kaninchen — zur sicheren Entfernung aller vier Epithelkörper muß bei dieser Tierart die Schilddrüse ganz

exstirpiert oder doch zum großen Teile reseziert werden — führt gleichfalls zu einer äußerst akut verlaufenden Tetanie. Das Befinden der Tiere ist 1—3 Tage ungestört, dann sieht man Schwirren in den Masseteren, vereinzelt klonische Zuckungen in verschiedenen Muskeln; plötzlich tritt ein heftiger tetanischer Anfall ein und die Tiere gehen unter allgemeinen Erstickungskrämpfen zugrunde. Zuweilen genügt schon die Exstirpation der zwei äußeren Epithelkörperchen, um beim Kaninchen eine absolut tödliche und häufiger noch um eine chronisch verlaufende Tetanie hervorzurufen. Vielfach, namentlich wenn man an älteren Tieren arbeitet, tritt aber selbst nach der Exstirpation aller vier Epithelkörperchen keine tödliche Tetanie ein. *Haberfeld* und *Schilder* (*b*) konnten zeigen, daß durch die Exstirpation der Thymus, beziehungsweise der in ihr enthaltenen akzessorischen Epithelkörperchen auch in solchen Fällen eine tödliche Tetanie erzeugt werden kann. Bemerkenswert ist, daß eine Anzahl von Tieren auch nach der Entfernung sämtlicher Epithelkörperchen am Leben bleibt.

Nach *Baggio* (*a*) tritt bei Kaninchen nach totaler Thyreoparathyreoidektomie in den ersten sechs Lebensmonaten nur in 13·33% der Fälle eine akut verlaufende Tetanie ein, während die übrigen Tiere erst nach Monaten kachektisch zugrunde gehen. Wenn vorher die Thymusdrüse entfernt wird, steigt der Prozentsatz an Tetanie auf 81·25%. Bei älteren Kaninchen tritt die Tetanie nach Thyreoparathyreoidektomie in 58·33% der Fälle auf. Es soll hierbei aber nicht eine Rückbildung der thymischen Epithelkörperchen, sondern die erhöhte funktionelle Inanspruchnahme dieser Organe, der die akzessorischen Parathyreoideae nicht entsprechen können, die ausschlaggebende Rolle spielen.

Bei der Ratte erzeugte *Cristiani* (1893) durch Thyreoparathyreoidektomie eine Tetanie. Die Folgen der Zerstörung der Epithelkörper durch Kauterisation wurden von *Erdheim* (*g*) genau beschrieben. Er unterscheidet 4 Grade der Tetanie bei Ratten. Die leichteste Form äußert sich in einem raschschlängigen Tremor der Extremitäten und vereinzelt größeren Muskelzuckungen beim Aufheben des Tieres. Einen schwereren Grad stellen die spontan eintretenden klonischen Zuckungen, Zittern der Extremitäten, Zuckungen im Fazialisgebiete und Schwirren der ganzen Körpermuskulatur dar. Der dritte Grad zeigt sich in tonischen Krämpfen, die durch Abschnüren der Extremitäten künstlich ausgelöst werden können, aber auch spontan auftreten, im Laufen auf den geballten Pfoten, Streckkrämpfen der Extremitäten- und Rückenmuskeln. Als schwerste Erkrankungsform ist das Auftreten von epileptiformen Anfällen, beziehungsweise von Status epilepticus in der Dauer von mehreren Stunden anzusehen. Im ganzen zeigt die Tetanie der Ratten einen chronischen Charakter und äußert sich in den noch später zu erwähnenden trophischen Störungen.

Die Exzision der Epithelkörperchen mit Schere und Pinzette wird jedoch anscheinend auch von diesen Tieren weniger gut vertragen, als die Kauterisation, denn nach *Iselin* (*a, c*) gehen fast alle Ratten, denen die

Epithelkörper wirklich entfernt worden waren, innerhalb der ersten zwei Tage an starker Tetanie zugrunde.

Nach den Versuchen von *Farner* und *Klinger (a)* dürften verschiedene Rattenstämme eine ungleiche Empfindlichkeit besitzen, denn sie beobachteten wesentlich mildere Störungen als *Erdheim* und namentlich *Iselin*.

Über das Verhalten der Meerschweinchen nach der Thyreoparathyreoidektomie liegen widersprechende Angaben vor. Ältere Autoren berichten von negativen Versuchsergebnissen, während schon *Capobianco (d, e)* ebenso wie neuestens *Ferreira de Mira (d)* stets den Tod der Tiere eintreten sahen. Nach dem letzteren Autor treten in einer Anzahl von Fällen sehr bald (schon nach 48 Stunden) oder erst nach 1—2 Wochen fibrilläre Muskelzuckungen, heftige Schmerzäußerungen ein und die Tiere gehen im akuten tetanischen Anfall zugrunde. In anderen Fällen beobachtet man einen chronischen Verlauf von 1—2 Monaten mit durch Schwankungen unterbrochener Körpergewichtsabnahme, aber keine Krämpfe.

Die von *Pfeiffer* und *Mayer (b)* beschriebene Epithelkörperertetanie der Mäuse verläuft in zwei Stadien. Zunächst sind nach einer Latenz von 12—24 Stunden Anfälle von klonischen Krämpfen mit tonischer Starre abwechselnd vorhanden, dann folgt das zweite Stadium mit lebhafter motorischer Unruhe, Ataxie und tonischer Starre. Die Tiere werden somnolent und gehen nach langer Agonie ein.

Bei Ziegen ist nach *Christens* nach der totalen Parathyreoidektomie und, wie ich aus eigener Erfahrung weiß, auch nach Exstirpation der Schilddrüsen mit den oberen Epithelkörpern eine stürmisch verlaufende Tetanie zu beobachten.

Bei Schafen sahen *Mac Callum*, *Thomson* und *Murphy* nach der Parathyreoidektomie in drei Fällen nur leichte Muskelzuckungen und in 3 Fällen von 5 eine ausgesprochene Kachexie, jedoch keine typische Tetanie. Dieselben Autoren beobachteten bei jungen Ziegen von 8 Fällen viermal deutliche Muskelzuckungen ohne wirkliche tetanische Konvulsionen, in 2 Fällen eine typische, äußerst heftige Tetanie und in 2 anderen Fällen keine Symptome. *R. P. Rossi (c)* fand gleichfalls, daß Ziegen und Lämmer nicht nur die partielle Parathyreoidektomie (Entfernung von zwei äußeren und einem inneren Epithelkörperchen), sondern auch die Exstirpation aller vier Epithelkörper oft gut vertragen. Doch konnte er feststellen, daß vielfach akzessorische kleine, oft schon makroskopisch sichtbare Parathyreoideae der Trachea entlang vorhanden sind. Nach *Simpson-Sutherland (a)* sind die Folgen der Thyreoparathyreoidektomie bei Schafen sehr wesentlich abhängig vom Alter der Tiere; bei erwachsenen bleibt sie symptomlos, bei 5—7 Wochen alten Schafen führt sie zur akuten tödlichen Tetanie.

Bei Affen konnte *Horsley (b)* nach der Totalexstirpation der Schilddrüse in einigen Fällen akute Tetanie beobachten und glaubte, daß die akut nervösen Folgeerscheinungen nur bei jugendlichen Tieren und solchen, welche in kälterer Umgebung gehalten werden, auftreten. Auch andere Forscher (*H. Munk*, *Langhans*, *Murray*, *W. Edmunds*, *Kocher*, *v. Eiselsberg*,

*Capobianco* und *Mazzioti*) berichteten über akute Tetanie bei Affen nach Totalexstirpation der Schilddrüse, bemerkten aber, daß die Krankheit nicht so regelmäßig zum Tode führe wie bei Fleischfressern und vielfache Übergänge in ein chronisches Stadium von Kachexie mit ausgeprägter Apathie aufweise.

Nach isolierter Exstirpation der vier Epithelkörper des Rhesus-Affen sah ich gesteigerte Nervenerregbarkeit, fibrilläre Zuckungen, endlich tetanische Anfälle, denen die Tiere erlagen. *Pineles (f)* beschreibt eine symptomatisch gleiche, doch in ihrem Verlaufe mehr chronische Form der Tetanie bei Affen. *Noel Paton* und *Findlay* geben eine schöne Abbildung des Adduktionskrampfes an der Affenhand bei der Tetanie.

Bei Vögeln (Hühnern) haben *Doyon* und *Jouty* durch Kauterisation der Epithelkörper eine typische, mit Übererregbarkeit und Muskelzuckungen einhergehende Tetanie erzeugt, welche schon nach 6—10 Stunden nach der Operation einsetzt und gewöhnlich innerhalb 24—36 Stunden zum Tode führt. Bei Schildkröten sahen *Doyon* und *Kareff* nach Kauterisation der Epithelkörper zum Tode führende Lähmungen. Bei Fröschen (*Rana esculenta*) wurden die Folgen der Entfernung der Epithelkörperchen unter meiner Leitung von *Laurence Hermann* studiert. In einer Versuchsreihe konnte das Auftreten einer durch Übererregbarkeit sich manifestierenden Tetanie beobachtet werden, welche unter Lähmungserscheinungen zum Tode führte. Weitere Versuche hatten ein fragliches Resultat, da die meisten Tiere an interkurrenten Infektionskrankheiten zugrunde gingen.

Es zeigt sich somit, daß bei allen untersuchten Tierarten durch die Entfernung, beziehungsweise Zerstörung aller Glandulae parathyreoideae ein durch eigenartige Symptome im Gebiete des Nervensystems charakterisiertes Krankheitsbild zu erzeugen ist, welches nach kürzerer oder längerer Dauer zum Tode führt.

Der Zeitpunkt des Eintrittes, die Schwere und Dauer der Erkrankung zeigen nach der Tierart, dem Alter und der Körperbeschaffenheit der Tiere mannigfache Variationen. Jugendliche Tiere sind wesentlich empfindlicher, Hunde [*Berkeley* und *Beebe, Marine (g)*] ebenso wie Schafe [*Simpson-Shuterland (a)*]. Bestehende Rachitis der Tiere beschleunigt den Eintritt und verstärkt die Intensität der nervösen Symptome (*Marine, Noël Paton* und *Findlay*). In der gleichen Art wirkt Gravidität und Laktation. Äußere Faktoren können den Verlauf der Tetanie zweifellos beeinflussen. Es sei an die Versuche von *Boldyreff* über die Wirkung der Umgebungstemperatur, die ich auf Grund eigener Erfahrungen durchaus bestätigen kann, nochmals hingewiesen. Ungenügend erforscht und einer weiteren Prüfung, besonders in Anbetracht der später zu erörternden Erkenntnisse über den Stoffwechselmechanismus bei der Tetanie dringend bedürftig ist die Frage des Einflusses der Art der Ernährung auf den Krankheitsablauf. Ausdrücklich sei betont, daß die ältere und von *Blum* wieder in den Vorder-

grund gestellte Angabe, die Milchnahrung könne das Auftreten der parathyreopriven Tetanie vollkommen verhüten, unrichtig ist und wie schon erwähnt (Anmerkung auf S. 186) auch durch die Versuche *Blums* nicht gestützt erscheint. Hingegen ist es zweifellos, daß die Milchdiät den Krankheitsverlauf milder gestalten kann und anderseits die Fleischnahrung, wie aus einer Reihe von Beobachtungen der neueren Zeit [*Tanberg* (b), *Berkeley* und *Beebe*, *Morel*, *Marine*, *Noël Paton* und *Findlay*] hervorgeht, die Intensität der Krämpfe steigert und auf den ganzen Ablauf ungünstig einwirkt. Nach *Marine* begünstigt die Zufuhr von Schwefel den Eintritt der Tetaniesymptome, während Ca, Mg, Strontium im entgegengesetzten Sinne wirken. Nach den Versuchen von *Coronedi* (e) bewirken halogenhaltige Fette in der Nahrung eine Verzögerung des Eintrittes und eine Abschwächung der Tetaniesymptome nach der Thyreoparathyreoidektomie bei Hunden und Kaninchen. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung wären dringend erwünscht.

Die unblutige Ausschaltung der Epithelkörper ist mir in Versuchen, diese Organe bei der Katze durch Röntgenstrahlen oder Radiumemanation zu zerstören, nicht gelungen.

In einigen vorliegenden Angaben über thyreotoxisches Serum [*Gontscharnkow*, *Mankowski* (e), *Demoor* und *van Lint*] sind nach der Injektion solcher Sera einsetzende nervöse Erscheinungen und tetanische Muskelkrämpfe verzeichnet. In den sorgfältigen Versuchen von *Mac Callum*, der durch Immunisierung von Gänsen mit Epithelkörperchen des Hundes ein zytolytisches Serum für die Glandula parathyreoidea gewinnen wollte, konnten bei Hunden nach wiederholter Injektion dieser Sera weder klinische Erscheinungen des Funktionsausfalles der Epithelkörper, noch irgendwelche pathologisch-histologische Veränderungen an diesen Organen beobachtet werden.

Die **partielle Parathyreoidektomie** mit Hinterlassung von zwei Epithelkörpern, wie man sie bei Kaninchen, Ziegen und Schafen stets ausführt, wenn man die Schilddrüsen entfernt (es bleiben hierbei die äußeren Epithelkörperchen vollkommen intakt), hat zumeist keine nervösen Symptome zur Folge. Wenn aber die teilweise Entfernung der Epithelkörper mit Läsionen der zurückgelassenen Drüsen oder mit einer Schädigung ihrer Blutversorgung verbunden ist, was bei den Karnivoren nur schwer vermeidbar ist, dann sieht man fast immer mehr oder weniger schwere Symptome der Tetanie, die aber spontan zurückgehen. Solche passagere Tetanien konnte ich bei Hunden, bei einem Fuchs und auch an Affen wiederholt beobachten, wenn bei der reinen Schilddrüsenexstirpation die Ausschälung der Epithelkörper schwierig war und Quetschungen dieser Organe nicht vermieden werden konnten. Die mechanischen Läsionen und vielleicht auch die Störung in der Blutzufuhr führten zu mitunter schweren Erscheinungen des Funktionsausfalles der Epithelkörperchen, von denen sich jedoch die Tiere nach kurzer Zeit erholten.

Auf Grund von keineswegs eindeutigen Versuchsergebnissen wird von mancher Seite den äußeren Epithelkörperchen eine größere funktionelle Dignität zuerkannt, als den inneren. Meine eigenen Erfahrungen sprechen nicht zu Gunsten dieser Anschauung. Es kann die Tetanie ausbleiben, wenn die äußeren Epithelkörperchen (IV) entfernt werden — beim Kaninchen ist dies sogar in der Regel der Fall — oder wenn nur die äußeren zurückbleiben; es kann in beiden Fällen auch eine passagere Tetanie auftreten. Worauf es ankommt, ist nicht die genetische und topographische Stellung, sondern der Entwicklungsgrad und die Funktionsfähigkeit des zurückgelassenen Gewebes. Wie später dargelegt werden soll, beobachtet man an den zurückgebliebenen Epithelkörperchen eine mehr oder weniger deutliche kompensatorische Hypertrophie. Diese kann zur Erklärung der Beobachtung dienen, daß die Exstirpation in mehreren Sitzungen besser vertragen wird, als eine einzeitige, ja daß man sogar auf diese Weise alle vier Epithelkörperchen entfernen kann: wenn inzwischen die akzessorischen Gewebe hypertrophiert sind, bleibt die Tetanie aus, beziehungsweise eine kürzer oder länger bestandene verschwindet dauernd. Nach der Entfernung von mehr als zwei Epithelkörpern in einer Sitzung gehört das Auftreten der Tetanie fast zur Regel, doch kann sie auch in diesen Fällen häufig nur vorübergehend sein. Wenn ein tödlicher Ausgang zu beobachten ist, dann findet man bei der Sektion das zurückgelassene Körperchen entweder atrophisch oder noch häufiger durch sekundäre Prozesse zerstört.

Bleibt aber ein Tier nach der partiellen Parathyreoidektomie (Entfernung von 2—3 Epithelkörperchen) zunächst symptomfrei, so befindet es sich dennoch in einem Zustande der **latenten Tetanie**. *Vassale (d)* beobachtete eine solche latente Tetanie zum ersten Male bei einer Hündin, welcher drei Epithelkörper entfernt wurden und die an einer passageren Tetanie erkrankt, aber völlig genesen war und einmal sogar zwei nicht ausgetragene Junge geworfen hatte. Bei einer zweiten Gravidität, 18 Monate nach der Operation, trat im Anschluß an die Geburt von 4 gesunden Jungen und bei reichlicher Milchabsonderung plötzlich schwerste Tetanie ein, die erst durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz allmählich gebessert und geheilt wurde.

Das Auftreten einer Tetanie nach partieller Parathyreoidektomie bei graviden Tieren ist seither öfters beschrieben und weiters auch festgestellt worden, daß, wenn teilweise parathyreoidektomierte, anscheinend völlig gesunde Tiere gravid werden, zugleich mit der Gravidität ein Ausbruch der Tetanie erfolgt [*Adler und Thaler, Massaglia (g), Halsted (b), Frouin (o)*]. *Carlson (b)*, der die Thyreoparathyreoidektomie bei hochträchtigen Hunden und Katzen ausführte, gibt an, daß die Schwangerschaft nur bei Hunden den Ausbruch der Tetanie zu beschleunigen scheint, während bei Katzen eher ein hemmender Einfluß wahrzunehmen ist.

*Frommer (a)* konnte durch Injektion von Plazentarextrakt bei partiell ektomierten Tieren eine Tetanie provozieren. *Zanfognini (a)* wiederholte

die Versuche *Frommers*, nur mit dem Unterschiede, daß er statt frischen Plazentargewebes 30—40 g eines aus der Plazenta gewonnenen Nukleoproteids injizierte; er konnte dabei in keinem Falle sichere Tetanie beobachten. In Anbetracht des Umstandes, daß die Schilddrüse während der Schwangerschaft sich unzweifelhaft vergrößert, untersuchte *Zanfrotnini* ferner, ob nicht durch Insuffizienz dieses Organes während der Schwangerschaft eklamptische Symptome hervorgerufen werden. Er entfernte fünf graviden Katzen und einer graviden Hündin die Thyreoidea; es stellten sich in der Folge niemals Tetaniesymptome ein, mit Ausnahme eines einzigen Tieres, bei welchem tödliche Tetanie auftrat; die histologische Untersuchung ergab jedoch eindeutig, daß in diesem Falle bei der Exstirpation der Thyreoidea die Epithelkörperchen durch Quetschung der zu- und abführenden Gefäße geschädigt worden waren.

Sehr bemerkenswert sind die Angaben *Iselins (a)* über den Einfluß der Parathyreoidektomie der Mütter auf die Nachkommenschaft. Die Nachkommen ektomierter Ratten zeigen an sich schon eine erhöhte elektrische Erregbarkeit und sind gegen die Parathyreoidektomie so empfindlich, daß sie schon nach 4—10 Stunden unter den Erscheinungen einer erschreckend heftigen Tetanie zugrunde gehen. Schon nach Entfernung eines Epithelkörperchens kann eine schwere, wenn auch nicht tödliche Tetanie auftreten.

*Massaglia (a)* fand, daß bei partiell parathyreoidektomierten Tieren intensive Muskelanstrengung tetanische Anfälle auslösen kann und *Rudinger (a)* konnte zeigen, daß bei Katzen, denen nur die äußeren Epithelkörperchen exstirpiert wurden, durch die Einverleibung von verschiedenen Giften (Atropin, Morphin, Ergotin, Kalomel, Tuberkulin, tiefe Äthernarkose) eine passagere Tetanie erzeugt werden kann. Man muß wohl annehmen, daß in solchen Fällen eine relative Insuffizienz der Epithelkörperfunktion gewissermaßen latent vorhanden ist, so daß bei jeder hinzutretenden Störung des Stoffwechsels die Erscheinungen der Tetanie manifest werden.

Bei jeder akuten Tetanie sind neben den nervösen Erscheinungen noch sonstige Symptome, vor allem **trophische Störungen**, wie struppiges Fell, Haarausfall, Ekzeme, hochgradige Abmagerung zu beobachten, welche um so deutlicher hervortreten, je länger das Tier die Operation überlebt. Ähnliche Folgen kann man auch nach partieller Parathyreoidektomie bei Kaninchen sehen, die keine Tetanie bekommen und längere Zeit überleben. Solche Tiere sind in ihrem Ernährungszustande mehr oder weniger stark geschädigt. Auf die im Gefolge der Parathyreoidektomie auftretende Kachexie hat noch in letzter Zeit *Gley (δ)* ausdrücklich hingewiesen. *Tanberg (c)* beschreibt neuestens eine **chronische Tetanie** bei Katzen, die er nach Exstirpation von drei Epithelkörpern und hierauf folgender akuter Tetanie nach einem krankheitsfreien Intervall von mehreren Monaten beobachten konnte. Sie äußerte sich in Muskelsteifigkeit, Zittern, Zuckungen, Reflexsteigerung, Diarrhöen, Albuminurie



und zunehmender Abmagerung, welche schließlich nach mehreren Monaten zum Tode führte.

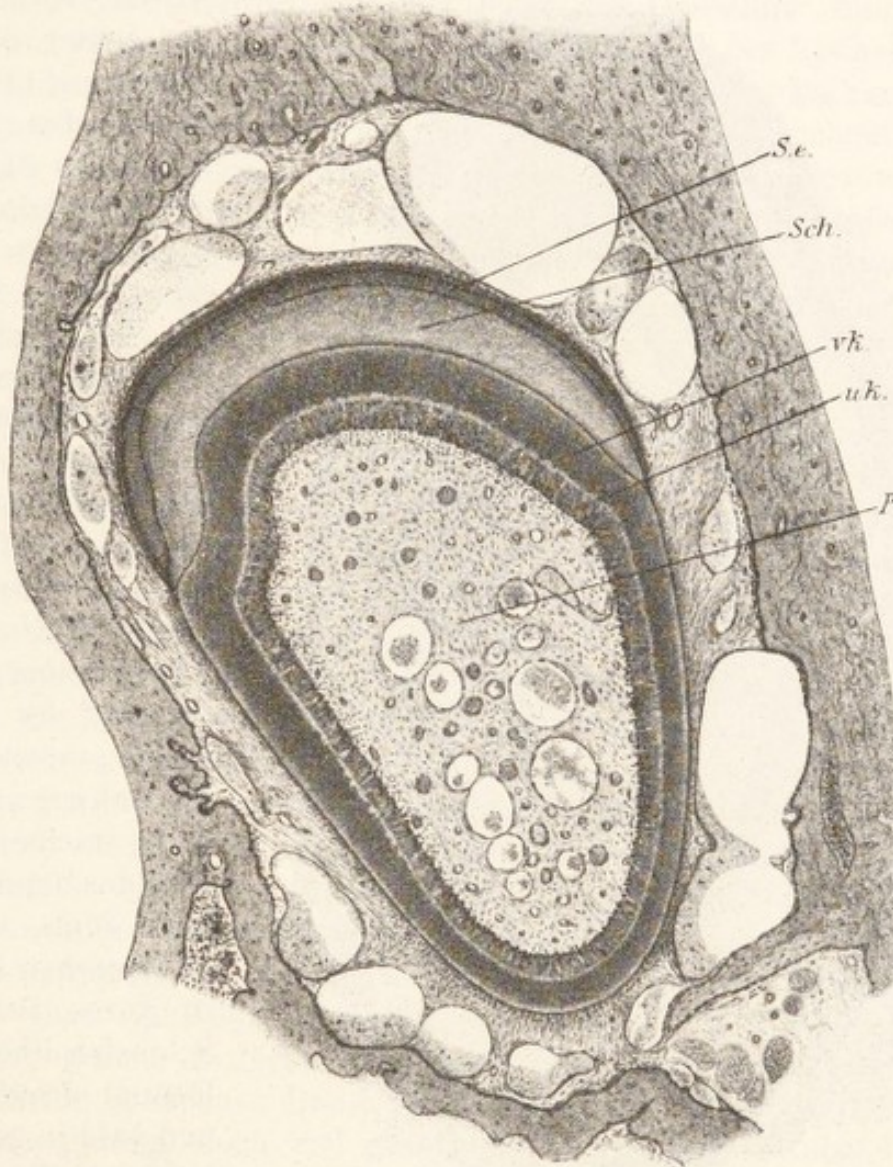
Eine Erkrankung mit chronischen trophischen Störungen ohne tetanische Krämpfe beschreiben *Thompson, Leighton* und *Swarts (a)* bei Hunden nach Ligatur der Epithelkörperchen oder ihrer Gefäße. Sie tritt erst nach längerer Zeit ein und äußert sich in progredientem Gewichts- und Kräfteverlust mit verminderter Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen und zunehmendem Stupor. Die Tiere gehen kachektisch zugrunde, ohne jemals Muskelkrämpfe gezeigt zu haben. Über analoge Beobachtung berichtet *Cimoroni (b)* an Hunden, bei denen transplantierte Epithelkörperchen langsam zugrunde gingen. Nach meinen Erfahrungen fehlen auch in solchen Fällen die Tetaniekrämpfe nur selten.

Bei der Rattentetanie, welche einen auffallend chronischen Verlauf hat, beschrieb *Erdheim (g)*, dessen Tiere 54—162 Tage die Operation überlebten, eine konstante Veränderung an den Zähnen. In der 6. bis 10. Woche treten auf der mit Schmelz überzogenen, vorderen Fläche der oberen und unteren Nagezähne opake, weiße Flecken auf, die von der Basis gegen die Spitze des Zahnes vorrücken. Es handelt sich um zirkumskripte, fehlerhafte Bildungen des Zahnschmelzes, der abfällt, so daß es zu einer Fraktur des Zahnes kommen kann. Die oberen Nagezähne restituieren sich nach der Fraktur rasch. Nach Fraktur der unteren Zähne etablieren sich häufig nekrotisierende Geschwüre. Die Veränderungen an den Zähnen bedingen eine Verminderung der Nahrungsaufnahme, führen sogar zu hochgradiger Inanition und Kachexie der Tiere. Die histologische Untersuchung der Zähne zeigte, daß die trophischen Störungen in den Nagezähnen sehr bald nach der Epithelkörperläsion einsetzen und einerseits in einer mangelhaften, beziehungsweise fehlenden Verkalkung des Dentins und andererseits in Hypoplasien des Schmelzes bestehen.

Die parathyreopriven Veränderungen des Rattenzahnes sind von *Preiswerk-Maggi, Hohlbaum* bestätigt und von *Toyofuku (c)* näher untersucht worden. Im Bereiche der Pulpa sind, die Atrophie der Odontoblasten vielleicht ausgenommen, keine spezifischen Veränderungen anzutreffen. Die wichtigsten und für die Festigkeit des Zahnes ausschlaggebenden parathyreopriven Störungen finden sich im Dentin und bestehen im wesentlichen darin, daß das ständig hinzukommende Dentin gar nicht oder nur unvollständig und sehr spät verkalkt. Während unter normalen Verhältnissen die kalklose Schicht sehr schmal ist und das kalkhaltige Dentin an Dicke beträchtlich überwiegt (Fig. 27), ist das Verhältnis längere Zeit nach der Operation nicht selten ein umgekehrtes geworden (Fig. 28). Dabei nimmt im allgemeinen das kalkfreie Dentin von hinten nach vorne kontinuierlich ab, während das kalkhaltige in der gleichen Richtung zunimmt. Im Baue und der Wachstumsart des Dentins ist es begründet, daß die kalkfreie Zone stets der Pulpa, die kalkhaltige dem Schmelz zugewendet ist. Während unter normalen Verhältnissen infolge des Umstandes, daß die Dentinverkalkung in Form von dicht aneinander liegenden Dentinkugeln stattfindet,

die kalkhältige Dentinzone konvex gegen die kalkfreie vorgebuchtet ist, findet man nach der Epithelkörperexstirpation zwischen der kalkhältigen und kalkfreien Zone einen anfänglich schmalen, später oft sehr breiten Streifen eingeschoben, welcher unvollständig verkalkt ist und aus kalklosem Dentin besteht, das kleine und große isoliert stehende Dentinkugeln

Fig. 27.



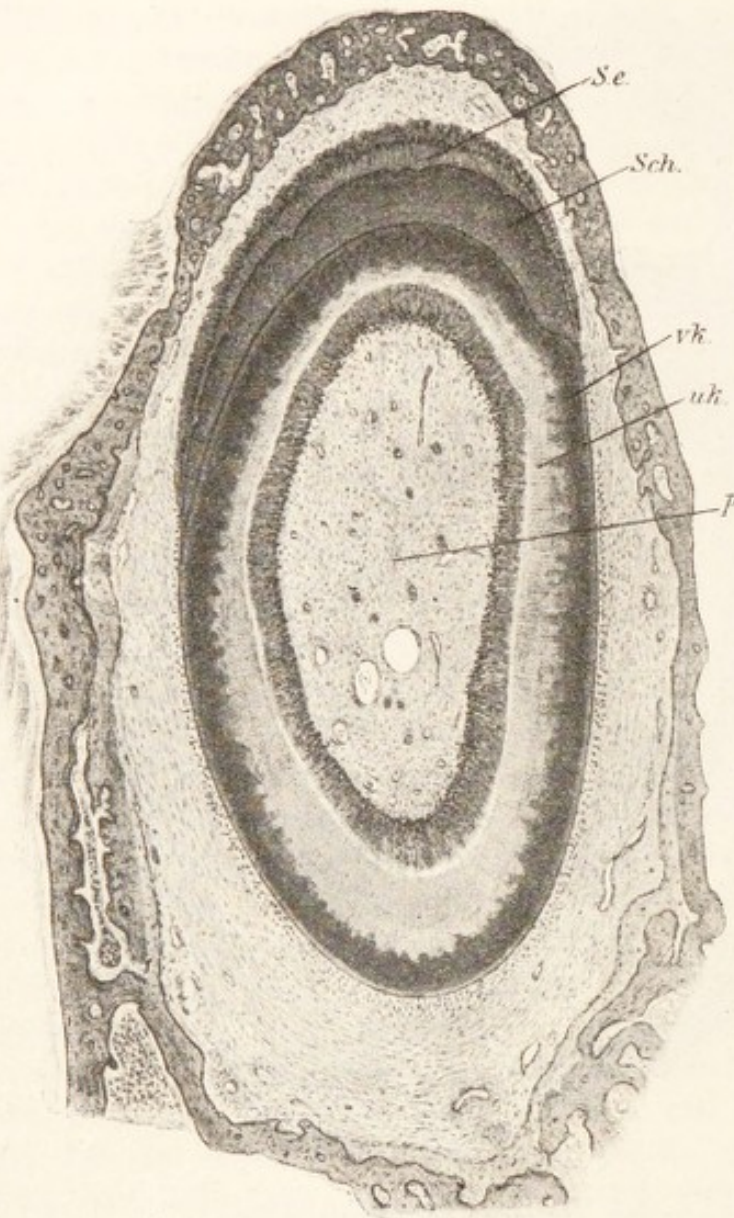
Querschnitt eines unteren Nagezahnes einer normalen Ratte.

S. e. = Schmelzepithel, Sch. = Schmelz, vk. = verkalktes Dentin, uk. = unverkalktes Dentin, P. = Pulpa. Präp. von L. Fleischmann.

enthält. Man findet Einwachsungen von Blutkapillaren aus der Pulpa ins Dentin. Da im Verlaufe der Tetanie die Bedingungen für die Kalkablagerung im Dentin aus unbekanntem Gründen wechseln, trifft man auch am Zahn abwechselnd vollständig, unvollständig und gar nicht verkalkte Dentinschichten in großer Mannigfaltigkeit. Die Kalkarmut des Dentins verringert die Festigkeit des Zahnes, was sich 1. in der wellenförmigen

Verkrümmung des Zahnes, 2. in Frakturen äußert, welche bald außerhalb, bald innerhalb der Zahnalveole liegen können. *Erdheim* beschreibt in einem Falle noch besonders schwere degenerative Veränderungen des Dentins, die in einer eigenartigen schichtweisen Aufspaltung und Ausfüllung der Dentinspalten mit schleimig erweichtem Pulpagewebe bestanden.

Fig. 28.



Querschnitt eines unteren Nagezahnes einer parathyreoidektomierten Ratte. Legende wie bei Fig. 27. Präp. von L. Fleischmann.

Im Schmelz und Schmelzepithel treten die Veränderungen viel später auf als im Dentin und betreffen zunächst den hintersten Anteil des Zahnes. Die Schmelzgrenze gegen das Dentin ist stets eine ebene. Nur wenn das dem Schmelz als Unterlage dienende Dentin wellenförmig gestaltet ist, macht der Schmelzüberzug die Falten mit. Die dem Schmelzepithel zugekehrte Fläche ist ganz unregelmäßig großbuchtig. Auf der Höhe der Falten, sowie in den Einsenkungen zwischen den einzelnen Buchten wird das Schmelzepithel ganz dünn, es kommt zu typischen Erosionen, in deren Bereich das Schmelzepithel dem Dentin direkt anliegt und bald in geringerem, bald in höherem Grade destruiert ist. Man findet an Stelle des regulären Schmelzepithels eine ungeordnete Epithel-

masse, die nicht selten kleine oder große strukturlose Schmelztropfen einschließt. An einzelnen Stellen kommt es zu Abhebungen des Schmelzepithels; hier, sowie an der Stelle der Erosionen bleibt die weitere Schmelzproduktion aus, so daß die ganze Schmelzdicke betreffende Defekte entstehen.

Den Einfluß, welchen die Epithelkörperchen auf die Dentinverkalkung ausüben, studierte dann *Erdheim* (*n, o*) in Versuchen mit Epithelkörperchentransplantationen. Implantationen von eben exstirpierten Epithelkörperchen desselben Tieres, das sich bis zur Wiederanheilung der Epithelkörperchen im parathyreopriven Zustand befand (Autotransplantationen) sind in mehreren Fällen gelungen. Der Effekt der gelungenen Autotransplantationen der Epithelkörperchen war, daß zunächst im Dentin konstant ein kalkarmer Streifen auftrat, der aus jener der Operation unmittelbar folgenden Zeit stammte, die zwischen der Exstirpation der Epithelkörper und ihrer definitiven Einheilung am fremden Orte lag. Dem kalkarmen Transplantationsstreifen folgt dann in jener Zeit, da die eingeheilten Epithelkörperchen ihre Funktion ausüben, das postoperative Dentin, das zum größten Teil vollständig verkalkt. Der Transplantationsstreifen bleibt im weiteren Verlaufe zum größten Teil bestehen, rückt mit dem fortschreitenden Längenwachstum nach vorne und außen und wird mit dem übrigen Dentin an der Nagefläche allmählich abgenutzt, um im zweiten Monate nach der Operation vollständig zu verschwinden.

Homoiotransplantationen, welche weitere Aufklärungen versprochen, gelangen *Erdheim* nicht, da die fremden Epithelkörper zum größten Teile bald zugrunde gingen. Nur in einem Falle ist eine partielle Einheilung der eingepflanzten Epithelkörperchen eingetreten. Die Anwesenheit von Epithelkörperchengewebe machte sich funktionell sehr deutlich bemerkbar. Einer Ratte wurden nach galvanokaustischer Entfernung beider Epithelkörper 12 Tage später zwei Epithelkörper einer anderen jungen Ratte in die Bauchdecke überpflanzt. Nach weiteren 11 Tagen wurden die beiden fremden Epithelkörper exstirpiert und 9 Tage später das Tier getötet. Das Parenchym beider Transplantate erwies sich wohl als reduziert, jedoch in einem guten Zustand lebhafter Regeneration befindlich. Die Nagezähne zeigten eine komplizierte Beschaffenheit der Dentinstruktur. Auf das gut verkalkte präoperative Dentin folgte nach innen eine fast kalkfreie Dentinschicht I., aus der ersten Versuchsperiode stammend, in der das Tier ohne Epithelkörperchen lebte. Diese Dentinschicht ist identisch mit jener, welche *Erdheim* bei der Autotransplantation als Transplantationsschicht bezeichnet. Dann folgte eine dickere Dentinschicht II., deren Kalkgehalt gering, doch viel größer ist, als in der Schicht I., offenbar aus jener Versuchsperiode, in der das Tier die zwei fremden Epithelkörper beherbergte. Entsprechend dem unvollständigen Einheilungsergebnisse ist auch die Verkalkung dieser Schicht unvollständig. Die jüngste Dentinschicht III. aus der Versuchsperiode, in der das Tier durch die Entfernung der fremden Epithelkörperchen zum zweiten Male epithelkörperchenlos gemacht wurde, ist wieder ganz kalkfrei. Diese Versuche beweisen den großen Einfluß der Epithelkörperchen auf den Kalkstoffwechsel und *Erdheim* hebt mit Recht hervor, daß wir im Nagezahn der Ratte ein ungemein feinfühliges Reagens besitzen, das uns auf dem Wege der Morphologie Einblick in die Vorgänge des Kalkstoffwechsels im Organismus gestattet.

Über Störungen des Wachstums und insbesondere der Knochenentwicklung nach der Parathyreoidektomie bei jungen Ratten berichtet *Iscelin (b)*. Er fand, daß, wenn solche Tiere nicht an den tetanischen Symptomen akut zugrunde gehen, sondern (nach etwaiger Einpflanzung von Epithelkörpern in die Milz) längere Zeit überleben und dabei das Bild der Kachexie darbieten, sie im Gewicht und in der Körpergröße gegenüber den Kontrolltieren erheblich zurückbleiben, wobei sich im Röntgenbilde eine Kleinheit des Skeletts bei normaler Entwicklung der Formen ergibt. Anatomisch zeigt an den Knochen das Mark starke Veränderungen: einen Knochentumor im Sinne eines Milztumors, lymphoides Mark statt Fettmark, follikuläres Aussehen. An der Epiphyse ist die Erschließung des Knorpels und der Umbau unvollständig. Zwischen den Marksprossen bleibt Knorpelgrundsubstanz und im Marke selbst sind Knorpelinseln erhalten. Das Bild hat mit einem athyreotischen Knochen nichts gemeinsam, erinnert aber stark an die rachitischen Veränderungen. *Iovane* und *Vaglio (a)* konnten allerdings bei parathyreoidektomierten jungen Hunden, die etwa 2 Monate nach dem Eingriff unter dem Symptomenbilde der Tetanie eingingen, weder makroskopisch noch mikroskopisch irgendwelche Veränderungen des Knochen-systems nachweisen.

Nach einer neuesten Angabe von *A. Pugliese (d)* hat die einseitige Parathyreoidektomie bei jungen Hunden und Katzen eine Begünstigung des Wachstums zur Folge.

Die totale Entfernung der Epithelkörper beeinträchtigt die Heilung der Frakturen und zwar nach der Richtung, daß sich die Verknöcherung des knorpeligen Kallus verzögert, wie dies *Canal (a, b)* an Ratten und *Morel (b, c)* an jungen Katzen nachweisen konnten.

*Morel (d)* fand, daß auch die partielle Epithelkörperchenexstirpation die Kallusheilung stört und zeigte, daß bei gleichzeitiger Epithelkörperchenmedikation die Kallusbildung bei jungen Tieren rascher erfolgt als ohne diese. Nach ihm ist bei jungen Katzen bei Zufuhr von Epithelkörperchensubstanz das Dickenwachstum der Femurcompacta ohne Rücksicht auf den Kalziumgehalt der Nahrung fast um das Doppelte vermehrt.

In neueren Versuchen von *Boez* konnte bei wachsenden Kaninchen nach Fütterung mit getrockneter Pferdeparathyreoidea und Trikalziumphosphat eine deutlich nachweisbare Zunahme des Kalkgehaltes im Skelett konstatiert werden gegenüber den Kontrolltieren, die nur Phosphat erhielten. Die verfütterte Epithelkörperchensubstanz wog im einzelnen Fall 30 mg trocken, doch genügte bereits die Dosis von  $\frac{1}{2}$  mg pro die, um den gleichen Effekt zu erzielen.

Auch *Erdheim (m)* konnte bei Ratten bei spontaner, ebenso wie bei künstlich erzeugter Knochenfraktur nach Epithelkörperchenexstirpation die Bildung eines auffallend kalkarmen, typisch rachitischen Kallus sehen.

*Erdheim* bezeichnet auf Grund seiner Untersuchungen an Ratten als wesentlichen Effekt der Epithelkörperchenexstirpation auf das wachsende

Skelett das Kalklosbleiben oder die verspätete und unvollständige Verkalkung des im Rahmen des physiologischen Knochenumbaus neu hinzugekommenen Knochengewebes. Nach ihm stimmen die gefundenen Bilder mit jenen überein, die *Pommer* als das Wesen der Rachitis und Osteomalazie auffand, so daß der am Skelett konstatierte Effekt der parathyreopriven Alteration des Kalkstoffwechsels als Rachitis bezeichnet werden kann, eine Auffassung, der allerdings *Hohlbaum* auf Grund seiner Untersuchungen nicht beipflichtet.

In einer ausführlichen Arbeit von *Erdheim* (*p*), über welche bereits *Weichselbaum* (*g*) vorläufig berichtet hat, liegen ausgedehnte Untersuchungen vor über den Zusammenhang zwischen der spontanen Rachitis und den Epithelkörperchen bei Ratten. Es wird das histologische Bild der rachitischen Veränderungen an den Rippen und Zähnen und der Frakturheilung bei der Rachitis mit den Befunden an normalen Tieren verglichen und an der Hand des sorgfältig durchgearbeiteten Materiales die Identität der Rattenrachitis mit der menschlichen Rachitis dargetan. Bei dem Vergleiche der Epithelkörperchen von normalen Ratten und solchen mit Rachitis ergaben sich wesentliche Unterschiede in der Größe und der histologischen Beschaffenheit der Hauptorgane ebenso wie der akzessorischen Epithelkörperchen. Während bei normalen Tieren die Hauptepithelkörperchen an der Grenze der makroskopischen Wahrnehmbarkeit stehen, sind sie bei den Rachitistieren mit freiem Auge, wenn auch in differenter Größe, sichtbar. Eine exakte Volummessung zeigt, daß das absolute Volumen des gesamten Epithelkörperchenapparates bedeutend größer ist bei rachitischen als bei normalen Tieren. Die relative auf 100 g Körpergewicht berechnete Größe der Epithelkörperchensubstanz schwankt bei normalen zwischen 133 und 267  $\text{dmm}^3$ , bei Rachitis zwischen 306 und 3195  $\text{dmm}^3$ . Die Form der vergrößerten Epithelkörperchen bei Rachitis ist mehr gedrungen, der Kugelform zustrebend. Histologisch ist eine Vergrößerung der Alveolen wahrnehmbar, die auf einer Vermehrung der sie erfüllenden Epithelzellen beruht; die letzteren sind in der Regel auch ganz deutlich hypertrophisch mit vergrößerten Kernen, zahlreichen Mitosen und Vermehrung des Protoplasmas. Das Parenchym ist von Kapillaren in ausgiebigerem Maße durchzogen, die aber zumeist kollabiert sind. Die schlechte Blutfüllung bedingt, daß die Epithelkörperchen makroskopisch weiß gegenüber der roten Schilddrüse erscheinen. Die akzessorischen Epithelkörperchen, welche bei Rachitis doppelt so häufig gefunden werden, als in der Norm, zeigen in gleicher Weise eine spezifische Hyperplasie und Hypertrophie.

Nach *Erdheim* haben wir uns den Zusammenhang zwischen Rachitis und Epithelkörperchen so vorzustellen, daß die Epithelkörperchenvergrößerung eine Folge und nicht die Ursache der Rachitis ist, ferner daß die Epithelkörperchenvergrößerung zeitlich dem Beginn der Kalkstoffwechselstörung folgt, während der ganzen Dauer des Bestandes dieser Kalkstörung immer mehr zunimmt und mit der Heilung der Rachitis auch ein Rückgang der Epithelkörperchenvergrößerung einhergeht. Demnach

bestünde bei der Rachitis ein erhöhtes Bedürfnis nach funktionierendem Epithelkörperchengewebe, denn die normalen Epithelkörperchen werden relativ insuffizient und das bedingt den Reiz zu ihrer Hyperplasie und Hypertrophie, so daß die enorm hypertrophischen und hyperplastischen Epithelkörperchen bei Rachitis ein Plus an Arbeit verrichten.

Als Zeichen sonstiger trophischer Störungen nach der Parathyreoidektomie ist noch die von *Erdheim (g)* bei Ratten mit chronischer Tetanie beobachtete Kataraktbildung anzuführen. Er beschrieb ein Tier genauer, bei welchem nach einer kurzdauernden Tetanie und darauffolgenden Abmagerung und dem Verluste aller Nagezähne ungefähr vier Monate nach der Exstirpation beider Epithelkörperchen und der Thymusspitzen beiderseits eine Linsentrübung bemerkbar war. Der Spiegelbefund ergab: In den vorderen Schichten der Linse, unbestimmbar, ob in der Kapsel oder in der Rinde, dem vorderen Pole entsprechend eine weiße punktförmige Trübung, von welcher zarte, sich dichotomisch verzweigende weiße Streifen radiär ausstrahlen. Nach unten zieht ein breiter Streifen, der gegen den Linsenrand sich zu einer dreieckigen Trübung verbreitert. Die Hornhaut beiderseits normal.

*Possek (a)* untersuchte die Augen von Hunden, bei welchen die Epithelkörperchen von *H. Pfeiffer* und *O. Mayer* exstirpiert worden sind und führt 16 Fälle an. Er konstatierte ein fast konstantes Auftreten erhöhter Akkommodation während der tetanischen Anfälle und bei einigen Tieren auch in den anfallsfreien Intervallen. Die tetanischen Zustände waren auch von Störungen der Pupillenbewegung begleitet, die *Possek* durch eine toxische Reizung des zentralen Nervensystems erklären will. Am Augenhintergrund waren keine Veränderungen wahrnehmbar. In den anatomischen Präparaten fand er Veränderungen der Epithelzellen, einigemal Quellung der Pigmentzellen und stets einen größeren Blutreichtum des Ziliarkörpers. Häufig konnte ein ausgesprochener Zellenreichtum des bindegewebigen Septensystems des Sehnerven und seiner Scheiden konstatiert werden, wobei auf den analogen Befund eines erhöhten Zellen- und Blutreichtums an den Meningen hingewiesen wird. In einem Falle fand sich die Hornhaut, das Ligamentum pectinatum, die Iris und der Ziliarkörper von Rundzellen reich durchsetzt und in der Vorderkammer ein zellenreiches fibrinöses Exsudat. In einem Falle wurde beginnende Vakuolenbildung in der Linse beobachtet, doch konnte dies nicht sicher mit der Tetanie in Zusammenhang gebracht werden. Die Befunde *Posseks* an den Augen von vier Ratten mit chronischer Tetanie ergeben durchwegs Linsenveränderungen in noch nicht fortgeschrittenem Stadium. Sie manifestieren sich in erster Linie in Absterbeerscheinungen des Kapselepithels und beginnendem Zerfall der Linsenfasern. Zweimal fand sich eine Abhebung des Epithels von der Kapsel, die an die Bilder erinnerte, welche *Hess* beim Naphthalin- und Massagestar, sowie beim Star durch Blitzeinwirkung beschrieben hatte. In einzelnen Fällen waren Regenerationsprozesse in den Proliferationen des Kapselepithels erkennbar. Auf Grund seiner Befunde

glaubt *Possek* annehmen zu können, daß beim Tetaniestarr der vielleicht toxisch bedingte Untergang des Kapselepitheles als ursächliches Moment für den späteren Zerfall der Linsenfasern und der damit bedingten Starbildung aufzufassen sei.

*T. Iversen* bemerkte dann ausdrücklich, daß die bei der chronischen Tetanie bei den verschiedenen Tierarten zur Beobachtung kommende Linsentrübung ihrem Aussehen nach dem Schichtstarr entspricht.

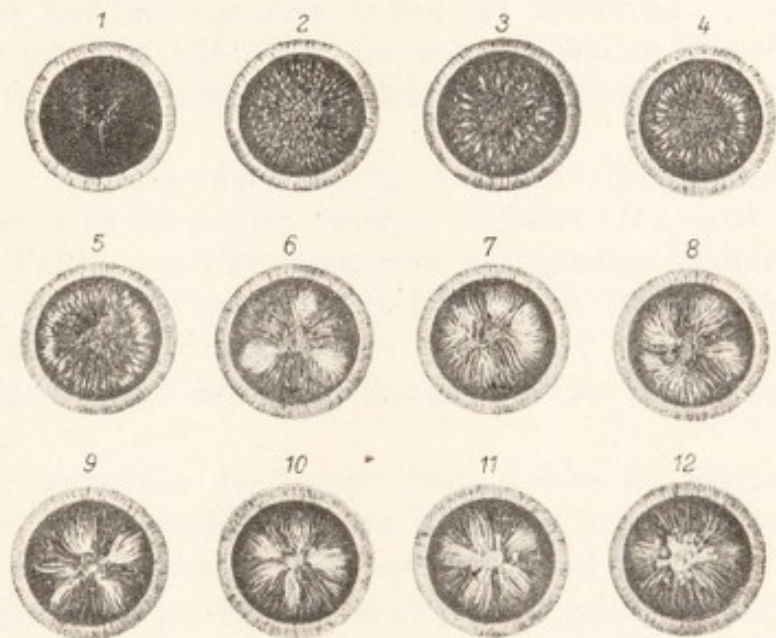
In letzter Zeit ist die Kataraktbildung auch bei Hunden beobachtet worden. So berichtet *E. Waller* von einem totalektomierten chronisch-tetanischen und kachektischen Hund mit doppelseitiger Katarakt und *W. Edmunds* bemerkt sogar das häufige Vorkommen von Katarakt bei thyreoparathyreoidektomierten Hunden. Er glaubt, daß für die Entstehung der Linsentrübungen weniger der totale Ausfall des Organ-systems als vielmehr die unter nervösem Einflusse veränderte sekretorische Tätigkeit verantwortlich zu machen wäre.

Prof. *R. Hayano* hatte die Freundlichkeit, mir persönlich über seine Befunde an der Augenlinse nach Parathyreoidektomie an Ratten Mitteilung zu machen und die von ihm erhaltenen histologischen Bilder zu demonstrieren. Seine Publikation ist in japanischer Sprache 1920

erschienen, lag mir jedoch nicht vor. Nach *Hayano* können bei jungen Ratten nach der Entfernung der Epithelkörperchen in fast allen Fällen schon nach wenigen Tagen vom Zentrum ausgehende strahlenförmige Trübungen wahrgenommen werden, die sich alsbald verstärken, gruppieren und schließlich über die ganze Linse in eigenartiger Anordnung ausbreiten. Die Fig. 29 ist eine photographische Reproduktion einer Originalzeichnung von *Hayano* und zeigt sehr schön die progredienten Veränderungen an der Linse. Bezüglich der histologischen Details sei auf die Arbeit von *Hayano* verwiesen.

Der interessante Befund von Läsionen der Epithelkörperchen bei starblinden Kälbern, über welche *Schiötz (a)* berichtet, erhärtet den Zusammenhang zwischen Kataraktbildung und Parathyreoideafunktion.

Fig. 29.





Endlich ist auf das ziemlich konstante Vorkommen von Albuminurie bei der Tetanie der Tiere hinzuweisen, auf welche zuerst *H. Pfeiffer* und *Mayer* die Aufmerksamkeit gelenkt haben. *Blum* hat auf die nach der totalen Thyreoparathyreoidektomie bei Hunden als interstitielle, bei Katzen und Ratten als parenchymatöse Nephritis sich manifestierenden Nierenveränderungen als Erster aufmerksam gemacht. *Massaglia* glaubt, daß die Albuminurie, beziehungsweise eine Nephritis als pathognomisches Symptom einer parathyreopriven Autointoxikation zu betrachten sind. Entzündliche und degenerative Veränderungen in der Niere beschreibt auch *Harvier* und bestätigt ebenso wie *Delitala*, *Morel* und *Rathery (a, b)* den von *Gozzi (a)* erhobenen Befund von schweren und ausgedehnten Läsionen, besonders fettiger Degeneration der Leber an parathyreoidektomierten Tieren.

---

## Pathologisch-anatomische Veränderungen der Epithelkörperchen des Menschen.

Die Entwicklungsanomalien, welche sich auf Abweichungen in der Lage, Zahl und Form der Epithelkörperchen, sowie auf versprengte Zellhaufen von Epithelkörperchen und auf Reste des postbranchialen Körpers beziehen, sind bereits in der Besprechung der Entwicklung erwähnt worden.

Von den regressiven Veränderungen ist die Atrophie der Epithelkörperchen bekannt, welche sich bei großen Strumen vorfindet (*Benjamins*). *Haberfeld (d)* sah in zwei Fällen von Lues congenita hochgradige Atrophie aller vier Epithelkörperchen, *G. Thompson* bei Fällen von Pädatrophy, *Mironescu (b)* bei zwei Fällen von Pellagra.

Die fettige Degeneration der Epithelkörperchen ist eine regelmäßige Alterserscheinung.

Hydropische Degeneration der Hauptzellen, welche zur Bildung zahlreicher Zerfallshöhlen im Parenchym führen kann, ist von mehreren Autoren beschrieben worden (*Benjamins, Petersen, Haberfeld* u. a.).

Amyloid in den Epithelkörperchen findet sich bei allgemeiner Amyloidose [*Schilder (b), Möller*]. In einem Fall von Tetanie mit chronischer Enteritis bei einem Erwachsenen fand *Haberfeld (d)* amyloide Entartung kleinerer Gefäße der Epithelkörperchen ebenso wie der Niere und der Milz.

Degeneration und Nekrose der Epithelkörperchen kann man auch experimentell durch eine vorübergehende Ischämie erzeugen. Die Unterbindung der zuführenden Gefäße bedingt, wie aus den Versuchen von *Thompson, Leighton* und *Swarts (a)* an Hunden hervorgeht, nicht immer eine völlige Nekrose, in manchen Fällen vielmehr eine zunehmende Fibrose mit sekundärem Parenchymuntergang; in einzelnen Fällen bleibt das Epithelkörperchengewebe längere Zeit (1½ Monate) normal erhalten. Nach *L. Fiori* kommt auch nach Verletzungen und Exzisionen eine Regeneration nur in sehr geringem Ausmaße zustande. Nach *Negri* und *Gozzi* kommt es nach vorübergehenden Ischämien nur selten zu regenerativen Veränderungen, während man solche, insbesondere deutliche Kernteilungen in den

Epithelzellen durch Injektion einer gesättigten öligen Lösung von Scharlachrot erzeugen kann. Demgegenüber behaupten *Fulci* und *Giannuzzi*, daß die Epithelkörperchen die Fähigkeit besitzen in wenigen Tagen ausgesprochene Regenerationsprozesse zu entwickeln. Sie beschreiben nach Exstirpation und Läsion der zurückgelassenen Epithelkörperchen in das umgebende Bindegewebe vorrückende epitheliale Stränge und Zapfen, die von den peripheren Teilen des geschädigten Drüsengewebes nach Art neoplastischer Wucherungen hervorgehen, sowie neugebildete Blutgefäße embryonalen Charakters, die in diese Epithelzapfen eindringen.

Von den Zirkulationsstörungen bildet die Hyperämie, makroskopisch an der dunkelroten Färbung und mikroskopisch durch die strotzend gefüllten Gefäße erkennbar, einen ziemlich häufigen Befund.

Über Hämorrhagien der Epithelkörperchen soll bei der Besprechung der Kindertetanie näher berichtet werden. Hier sei nur erwähnt, daß frische Epithelkörperblutungen bei Erwachsenen einen seltenen Befund darstellen. *Haberfeld (d)* erwähnt im ganzen vier Fälle aus der Literatur [*Erdheim, Pepere (2), v. Verebely*], denen er eine eigene Beobachtung (frische Chorea minor bei einem 88jährigen Manne mit einer frischen Blutung im linken unteren Epithelkörperchen) anfügt. Neuestens beschreibt *V. Cordier* einen Fall im Anschluß an eine chronische Dysenterie.

Akute Entzündungen der Epithelkörperchen sind bis jetzt nicht beschrieben worden, während chronische Entzündungen mehrfach beobachtet wurden (*Benjamins, Habersfeld*). Von allen spezifischen Infektionskrankheiten findet man bis jetzt in der Literatur nur Tuberkulose und Lues angegeben, welche Veränderungen in den Epithelkörperchen erzeugen. In den bis jetzt beschriebenen Fällen von Tuberkulose der Epithelkörperchen handelte es sich stets um allgemeine Miliartuberkulose. *Möller* fand in 6 Fällen in einem oder sogar in zwei Epithelkörperchen zwei bis drei Tuberkel, welche zu einer mehr oder minder hochgradigen Schädigung des spezifischen Parenchyms geführt hatten.

Zysten in den Epithelkörperchen finden sich als Retentionszysten infolge der Erweiterung von mit Kolloid gefüllten Follikeln nicht selten [nach *v. Verebely (b)* in 15% der Fälle]; sie erreichen zuweilen eine beträchtliche Größe, so daß sie den größten Teil des Epithelkörperchens einnehmen. Eine andere Gruppe von Zysten entsteht auf Grund entwicklungsge- schichtlicher Störungen aus der Region der 3. und 4. Schlundtasche und aus dem ultimobranchialen Körper. Zystenartige Hohlräume können sich auch aus Blutungsherden, sowie als Folge von hydropischer Degeneration entwickeln.

Primäre Epithelkörperchentumoren sind von *Benjamins, Weichselbaum, Erdheim (d)* und *v. Verebely* beschrieben worden. Sie sind zumeist gutartig und können teils zu den Adenomen, teils zu den Hyperplasien gerechnet werden. Schon hier sei auf den von *Erdheim (h)* erhobenen Befund der Hyperplasie der Epithelkörperchen bei Osteomalazie hingewiesen.

*Möller* berichtet über drei Fälle, von welchen einer dadurch ein besonderes Interesse verdient, daß der Tumor ausschließlich aus oxyphilen Zellen hervorgegangen ist ebenso wie in einem Falle von *Erdheim*. Zumeist handelt es sich bei den Tumoren, ebenso wie bei den Hyperplasien, um Vermehrung sämtlicher Zellformen der Epithelkörper. *Maresch (c)* beschreibt ein zystisch degeneriertes Hauptzellenadenom der linken Parathyreoidea und verweist darauf, daß die wahren Tumoren der Epithelkörperchen mit malazischen Erkrankungen des Knochensystems nicht in Zusammenhang stehen. *Pepere (d)* und *Erdheim (d)* beschreiben je einen Fall von Metastase eines Mammakarzinoms in ein Epithelkörperchen. *Thompson* erwähnt 2 Tumormetastasen in den Parathyreoideen, *H. Königstein* die Zerstörung von 3 Epithelkörperchen durch die Metastase eines Bronchialdrüsenkarzinoms.

Unter der Bezeichnung Parastrumen (*Langhans*) sind in neuerer Zeit Tumoren beschrieben worden (nach der Zusammenstellung von *W. Jäger* im ganzen bisher 19 Fälle), welche durch die Anordnung ihrer Zellen (follikuläre Formationen und kleine Kolloidzysten), durch den auffallenden Glykogenreichtum und durch die zytologischen Charakteristika als neoplastische Bildungen sich erwiesen, welche ihren Ausgang vom Parathyroidalgewebe nehmen. In einem Falle von *Jäger* trat nach Exstirpation der Parathyreoidea Tetanie auf, welche durch Verabreichung von Parathyroidtabletten behoben werden konnte.

## Krankheitsbilder beim Menschen, welche auf Störungen der Epithelkörperfunktion zu beziehen sind.

### Die Tetanie beim Menschen.

Die Tetanie des Menschen (zum erstenmal von *Steinheim* in Altona 1830, bald darauf 1831 von *Dance* unter dem Namen „tétanos intermittent“ beschrieben, von *Corvisart* 1852 mit dem heutigen Namen bezeichnet) ist eine Erkrankung, welche durch tonische, intermittierende, zumeist die Muskeln der oberen Extremitäten (Geburtshelferhandstellung Fig. 30), seltener auch sonstige Körpermuskeln betreffende, oft schmerzhaft Krämpfe (tonische Starre der Gesichtsmuskeln, Tetaniegesicht und Fischmaulstellung des Mundes, Karpopedalspasmen) bei freiem Bewußtsein charakterisiert ist. Neben den tonischen Krämpfen kommen, wenn auch seltener, fibrilläre und blitzartige Muskelzuckungen, sowie klonische Krämpfe vor. Als pathognomisches Zeichen dieser Krankheit ist die Übererregbarkeit des Nervensystems anzusehen: das *Trousseau*sche Phänomen (in der anfallsfreien Zeit können durch Druck auf die Nervenstränge oder die Gefäße der oberen Extremitäten, durch die arterielle Anämie (*S. Erben*) Krämpfe ausgelöst werden), das Phänomen von *Pool* (*a*) (starker Zug am senkrecht in die Höhe gehaltenen Arm bewirkt typischen Krampf der Hand in Pfötchenstellung; an der unteren Extremität erhält man einen Streckkrampf im Kniegelenk bei extremer Supination des Fußes, wenn man das im Kniegelenk gestreckte Bein erfaßt und im Hüftgelenk stark abgebeugt hält [*H. Schlesingers* (*c, k*) Beinphänomen]), das *Erbs*sche Phänomen (die elektrische Übererregbarkeit motorischer Nerven für den galvanischen Strom), die mechanische Übererregbarkeit der motorischen Nerven: das *Chvostek*sche Fazialis-Phänomen, die Peroneuszuckung (*Lust*sches Symptom), die Tibialiszuckung [*H. Schlesinger* (*k*)], das *Hoffmann*sche Phänomen (die Übererregbarkeit sensibler Nerven für elektrische und mechanische Reize) und die Übererregbarkeit der Sinnesnerven für den elektrischen Strom (*Chvostek jun., v. Frankl-Hochwart*). *H. Curschmann* (*n*) beschreibt je einen Fall von sensibler und überwiegend sensorischer Tetanie. Im ersteren bestand bei Anwesenheit und paroxysmaler Steigerung der Tetaniestigmata bei Fehlen

aller hyperkinetischen Symptome eine paroxysmale, nicht schmerzhaft Autoästhesie des gesamten Körpers. Im zweiten handelt es sich um anfallsweise auftretendes Hautjucken, Parästhesien in der Mundhöhle, hochgradige Störungen des Geschmacks und Geruchs mit Zungenkrämpfen und den gewöhnlichen Übererregbarkeitssymptomen. Kalziumtherapie hatte in beiden Fällen Erfolg.

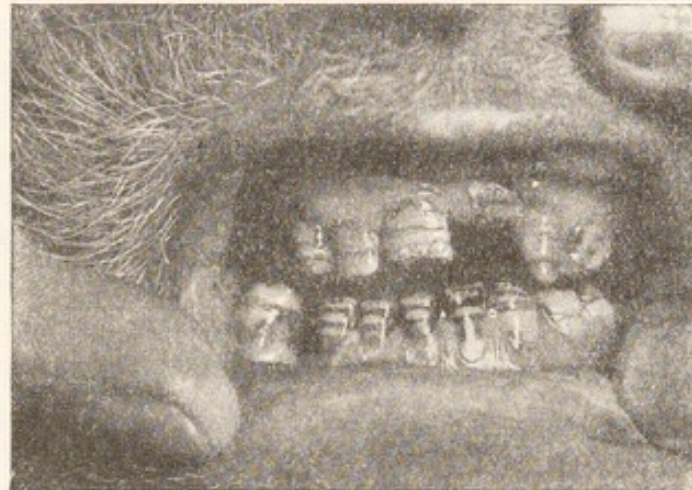
Auch im Gebiete des vegetativen Nervensystems besteht eine Übererregbarkeit gegenüber mechanischen, insbesondere aber chemi-

Fig. 30.



Nach Falta.

Fig. 31.



Tetaniezähne nach Phleps.

sehen Reizen (Adrenalin, Pilocarpin) und an den Erfolgsorganen vegetativer Nerven können zahlreiche Symptome gesteigerter Erregung (verstärkte Herzaktion, Gefäßspasmen, angiospastische Ödeme, Ziliarmuskelkrämpfe, Hypersekretion, spastische Zustände am Magen (totalen Gastropasmus beschreibt in einem Falle *Depisch*), vorübergehende Leukozytose, Störungen der Wärmeregulation vorhanden sein [*Ibrahim (a)*, *Falta* und *Kahn*]. *H. Curschmann (g)* beschrieb die bei der Kindertetanie bereits bekannte Bronchotetanie (asthmatische

Anfälle und Tetaniesymptome parallel gehend) bei Erwachsenen. Die ohne ausgesprochene Tetaniesymptome in mannigfacher Kombination der Zeichen vorkommende Übererregbarkeit des animalen und vegetativen Nervensystems bezeichnet *Peritz (c)* als Spasmophilie der Erwachsenen.

Bei chronischen oder chronisch rezidivierenden Fällen von Tetanie findet man nicht selten trophische Störungen, welche hauptsächlich die ektodermalen Gebilde (Haare [*Area Celsi Bolten*], Nägel, Haut [Gedunsenheit des Gesichts, Urtikaria, Herpes, Pemphigus und sogar Substanzverluste an den Endphalangen der Finger (*Beth*)], Zahnschmelz und Ziliar-

epithel) betreffen. Eine Kombination von Tetanie und Sklerodermie beschreibt *Depisch (a)*.

Schmelzdefekte (Fig. 31) an den Schneide- und Eckzähnen weisen nach den später zu erwähnenden Untersuchungen von *L. Fleischmann* auf eine im ersten bis zweiten Lebensjahre bestandene Kindertetanie hin.

Der Schichtstar, die *Cataracta perinuclearis* stellt nach *Phleps* gelegentlich das einzige dauernde Zeichen einer vor vielen Jahren überstandenen Tetanie dar.

Seine Untersuchungen latenter Tetanien mit Exazerbationen in früher Kindheit ergaben in auffällig vielen Fällen eine *Cataracta perinuclearis*. Sehr häufig handelte es sich dabei nicht um grobe Trübungen, so daß die meisten Patienten keine subjektiven Sehstörungen hatten, sondern es bestanden nur vereinzelte randständige, zarteste, strich- und punktförmige Trübungen in typischer perinuklearer Anordnung. Hinsichtlich der Frage der Tetaniekatarakt sei auf die Arbeit von *Otto Adler* verwiesen.

Das Zusammenvorkommen von Kramp fzuständen und speziell von Tetanie mit Starbildung ist schon lange bekannt und der pathogenetische Zusammenhang wurde auf dem Wege von Akkommodationskrämpfen hergestellt. Der Rostocker Ophthalmologe *Peters* hat schon seit dem Jahre 1898 darauf hingewiesen, daß für die Entstehung des Schichtstares die Tetanie viel mehr in Betracht komme als die Rachitis. Nach seiner Auffassung sind trophische Störungen, eine Änderung der Konzentration des Kammerwassers und durch eine Steigerung des osmotischen Druckes bedingte Änderungen der Linsensubstanz als wesentliche Momente der Starbildung nicht nur bei den jugendlichen Starformen und dem Schichtstar, sondern auch bei dem Altersstar anzusehen.

Vom jugendlichen Star abgesehen, ist Kataraktbildung nach Strumektomien mit Epithelkörperchenschädigungen und besonders in Fällen von Maternitätstetanie beschrieben worden (*Possek*). — Den Altersstar betreffend ergaben die Untersuchungen von *J. Fischer* und *Triebenstein* bei 68 Fällen in 88·2% sichere Erscheinungen der Tetanie, so daß diese Autoren in Übereinstimmung mit *Peters* auch beim Altersstar einen pathogenetischen Zusammenhang mit der Tetanie annehmen.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *H. Frey* und *K. Orzechowski* haben (1917) auf Grund von 8 Fällen von Otosklerose mit mehr oder minder ausgesprochenen Symptomen der latenten Tetanie einen Zusammenhang zwischen Parathyreoidealinsuffizienz und Otosklerose angenommen in dem Sinne, daß bei Otosklerose eine allgemeine Störung des Systems der endokrinen Drüsen bestehe, aus der die Störung des parathyreoidealen Apparates genauer bestimmt werden konnte. Vor kurzem (1920) fanden sie an weiteren 11 Fällen eine latente oder wie sie jetzt sagen, eine mitigierte, chronische, rezidivierende Tetanie, betonen aber überdies das Bestehen einer abnormen Körperverfassung in der Form der Asthenie oder des Hypogenitalismus oder der Kombination beider. *J. Bauer* und *Stein* meinen, daß sich die zur Otosklerose disponierende Konstitutionsanomalie nur ausnahmsweise als reiner Habitus asthenicus definieren läßt, vielmehr handelt es sich um eine viel weiterreichende allgemeine Anomalie der Konstitution im Sinne einer generellen Minderwertigkeit und Degeneration. Anatomische Befunde an endokrinen Drüsen bei der

Nach *Falta* und *Kahn* besteht im akuten Stadium der Tetanie eine beträchtliche Steigerung vieler Faktoren des Stoffwechsels: gesteigerte Eiweißschmelzung mit Störungen im Eiweißabbau (Steigerung der Ammoniakausscheidung und des sogenannten Peptidstickstoffs), gesteigerte Kohlehydratmobilisierung und -verbrennung, gesteigerte Kalorienproduktion, gesteigerte Kalziumausscheidung. Ähnliche, aber weniger ausgesprochene Stoffwechselsstörungen dürften auch im chronischen Stadium vorliegen und die Ursache der Kachexie bilden.

In Parallele zu den Beobachtungen über die die Tetanie beeinflussende Wirkung von Veränderungen der Umgebungstemperatur bei thyreoparathyreopriven Hunden steht die von *H. Curschmann* (a) bei tetaniekranken Menschen schon früher (1910) festgestellte Erscheinung, daß allgemeine Wärmeapplikation (heißes Bad) die Neigung zum Krampf wesentlich steigert, und Kälte die Krampfdisposition meist erheblich abschwächt.

Der Verlauf und die Prognose der Tetanie ist je nach der Ätiologie und Form der Erkrankung verschieden.

Vom ätiologischen Gesichtspunkte wurde die Tetanie der Erwachsenen von *v. Frankl-Hochwart* (a) in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Die Tetanie bei sonst gesunden Individuen (idiopathische Tetanie, Arbeitertetanie),
2. die Tetanie bei Magen- und Darmaffektionen,
3. die Tetanie bei akuten Infektionskrankheiten,
4. die Tetanie nach Vergiftungen,
5. die Tetanie der Maternität (der Schwangeren, der Gebärenden und Säugenden),
6. die Tetanie nach Kropfexstirpation und
7. die Tetanie in Zusammenhang mit Nervenkrankheiten. Zu diesen Gruppen wäre noch als
8. die Tetanie bei Schilddrüsenerkrankungen und
9. die Kindertetanie hinzuzufügen.

Die im vorangehenden Kapitel mitgeteilten experimentellen Erfahrungen über die *Tetania parathyreopriva* bilden nun eine Grundlage für die nähere Erörterung der Frage der Pathogenese der menschlichen Tetanie, insbesondere der Rolle der *Glandulae parathyreoideae* beim Zustandekommen dieser Krankheit beim Menschen.

Die Tetanie nach Kropfexstirpation (***Tetania strumipriva***) kann wohl zwanglos in der gleichen Weise auf eine Mitentfernung, beziehungs-

---

Otosklerose liegen von *O. Mayer* vor, der an den Ovarien und an der Hypophyse Veränderungen (Zunahme der oxyphilen und Abnahme der basophilen Zellen) beschreibt, die er als Altersveränderungen anspricht, ohne ihnen eine Bedeutung für die Otosklerose zuzumessen. Die Epithelkörperchen waren in seinen Fällen makroskopisch ohne Veränderungen. Nebenbei sei bemerkt, daß *v. Denker* über den Abbau von Hypophysengewebe bei dem Dialysierverfahren *Abderhaldens* in Otosklerosefällen und *Citelli* nach Darreichung von Hypophysenextrakt über eine Verminderung der Geräusche bei der Otosklerose berichten.



weise auf Läsionen der Epithelkörperchen bei der Strumaoperation zurückgeführt werden wie die experimentelle Tetanie der Tiere. Obwohl vereinzelte Fälle von schweren tödlichen Krämpfen nach der Totalexstirpation des Kropfes schon im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts beschrieben worden sind, hat auf diese Erkrankungsform zum erstenmal *Nathan Weiß* (1880) auf Grund von Beobachtungen auf der Klinik *Billroth* aufmerksam gemacht und sie mit der Entfernung der Schilddrüse in genetischen Zusammenhang gebracht. Seine Beobachtungen wurden von verschiedenen Seiten bestätigt, aber seine anfänglich von mehreren Seiten bezweifelte Auffassung fand erst durch die Erfahrungen im Tierexperiment nach Exstirpation der Schilddrüse Bestätigung. Bis zum Ende des vorigen Jahrhunderts blieb die Lehre in Geltung, daß die Ursache der Tetanie der Wegfall des Schilddrüsengewebes sei.

Seit den Arbeiten von *Vassale* und *Generali* ist aber die pathogenetische Bedeutung der Epithelkörperchen bei der Tetania strumipriva von mehreren Seiten (*Biedl*, *Jeandelize*) hervorgehoben worden. *Pineles* (*f*) wies darauf hin, daß das Fehlen der Tetanie bei Thyreoaplasie und nach der Exstirpation des sog. Zungenkropfes, sowie die Beobachtungen von Tetanie nach partieller Strumektomie wichtige Argumente für die Annahme von Beziehungen zwischen Tetania strumipriva und Epithelkörperchen bilden. Diese Anschauungen wurden durch die nekroskopischen Befunde wesentlich gestützt. *Benjamins* konnte zeigen, daß exstirpierten menschlichen Kröpfen 1—3 Epithelkörperchen anhaften können, wodurch die postoperativ eintretende Tetanie zur Genüge erklärt ist. *Erdheim* (*g*) fand, daß in drei Fällen von Tetanie nach partieller Strumektomie alle vier Epithelkörper mitentfernt worden sind; nur in einem Falle war ein durch Unterbindung der Blutzufuhr nekrotisch gewordenes Epithelkörperchen vorhanden. Neben diesen anatomischen Beweisen ist auf die weitgehende symptomatische Ähnlichkeit, auf die Übereinstimmung in Bezug auf Verlauf und Auslösbarkeit der Symptome mit der experimentellen Tetania parathyreopriva hinzuweisen.

Auf Grund dieser Erfahrungen kann es wohl heute als feststehend betrachtet werden, daß die Tetanie nach totaler Exstirpation der Struma ihre Ursache in der Mitentfernung der Epithelkörperchen hat und richtig als Tetania parathyreopriva zu bezeichnen ist.

Die Erscheinungsform dieser Erkrankung entspricht dem eingangs geschilderten Bilde; in einem kürzeren oder längeren Latenzstadium ist das *Chvosteksche* Fazialisphänomen bereits frühzeitig nachweisbar. Die tetanischen Anfälle beginnen entweder mild und zeigen oft eine zunehmende Intensitätssteigerung, oder sind von vorneherein stürmisch, dauern stunden-, sogar tagelang mit ungünstigem Ausgang oder sistieren auf Wochen und Monate, um dann mit oder ohne besondere Auslösung zu rezidivieren. Unabhängig von den Anfällen entwickeln sich nach längerem Bestande schwere chronische Ernährungsstörungen und die Patienten gehen an Kachexie zugrunde. Nach der Statistik von *Guleke* (*c*) zeigt die post-

operative Tetanie eine Mortalität von über 40%, u. zw. 25% unter akuten, 17% unter chronischen Tetanieformen.

Bei der Auslösung der postoperativen Tetanie spielt noch eine Reihe von Faktoren eine wichtige Rolle. Zunächst ist es bemerkenswert, daß sie fast ausschließlich bei Frauen und in Abhängigkeit von den verschiedenen Phasen des Sexuallebens (Menstruation, Gravidität) beobachtet wird. Außer dem lokalen Wundreiz sollen nach *Pamperl* auch chronische Störungen der Herzaktion (infolge der damit zusammenhängenden Veränderungen der Epithelkörperchen) und Störungen der inneren Sekretion bei Morbus Basedowii das Auftreten der Tetanie begünstigen. Die Menge des entfernten Schilddrüsengewebes wäre gleichfalls nicht belanglos. In diesem Sinne spricht das häufige Auftreten der postoperativen Tetanie nach einer weitgehenden Reduktion der Thyreoidea, auch wenn bei der Operation die Epithelkörperchen nach Tunlichkeit geschont wurden, sowie der später noch zu erwähnende günstige Einfluß der Schilddrüsenmedikation und endlich die Spontanheilung der Tetanie gleichzeitig mit dem Wachstum eines Kropfrestes. Nach *Pamperl* beruht die postoperative Tetanie auf einer Gleichgewichtsstörung des endokrinen Systems, wobei die Ausfallserscheinungen von Seite der Epithelkörperchen und vielleicht auch der Schilddrüse im Vordergrund stehen, aber möglicherweise auch der innersekretorische Anteil der Keimdrüsen eine Rolle spielt.

Ob es nach Strumektomien zu einer Tetanie kommt oder nicht und wie sich der weitere Verlauf gestaltet, wird in erster Linie davon abhängen, ob parathyreoidales Gewebe in genügender Menge und in funktionsfähigem Zustande zurückgelassen wurde. Die Operationsmethoden der Strumen werden in erster Reihe zu berücksichtigen haben, daß nach Tunlichkeit **alle Epithelkörper geschont** werden müssen. Da, wie wir später noch sehen werden, auch die Hinterlassung einer genügenden Menge von Schilddrüsenparenchym bei der Kropfoperation unerläßlich ist, werden jene Methoden vorzuziehen sein, welche aus dem Kropfe einen entsprechenden Anteil intrakapsulär resezierern, resp. enukleieren und auf diese Weise ein Erhaltenbleiben der extrakapsulär gelegenen Parathyreoideae, auch ohne daß man sie bei der Operation aufsucht, ermöglichen, wenn auch nicht garantieren. Als besonders geeignet werden die Keilresektion nach *Mikulicz* und die Resektionsenukleation nach *Kocher* empfohlen.

*Delorme* und *Alamartine*, welche der postoperativen Tetanie eine ausführliche Studie widmen, heben ausdrücklich hervor, daß man, um die Tetanie zu vermeiden, bei der Strumektomie die partielle bilaterale Resektion des unteren Poles der Schilddrüse und seine Ligatur als Ganzes vermeiden muß. Zu vermeiden ist auch die Ligatur der Arteria thyreoidea inferior in der Nähe der Arteria parathyreoidea, d. h. unmittelbar außerhalb der Kapsel. Es ist vielmehr soviel wie möglich die subkapsuläre Exstirpation im Niveau der Epithelkörperchenregion anzuwenden. Die Autoren beschreiben ausführlich, mit mehreren Bildern illustriert, ein

neues Verfahren der subkapsulären Exstirpation der Schilddrüse, das hauptsächlich beim Morbus Basedowii anwendbar ist.

Trotz aller Vorsicht und Verwendung der geeignetsten Operationsmethoden werden doch noch immer bei den Strumaoperationen gelegentlich Epithelkörperchen exstirpiert. Die besten Operateure berichten in diesem Sinne. *v. Eiselsberg (t)* hat bei über 1300 Kropfoperationen 14mal leichte, spontan oder auf Thyreoidintabletten nach längstens 2 Wochen völlig ausgeheilte, 5mal mittelschwere und nach längerer Zeit geheilte und 3mal schwere (tötliche) Tetaniefälle gesehen. *Halsted (c)* hat bei 80 Strumektomien 7mal Epithelkörperchen mitentfernt. Sofern dies noch während der Operation bemerkt wird, wird die Reimplantation in eine unberührte Schilddrüsenpartie empfohlen. *Schlosser* hatte nach Angabe von *Pamperl* bei 630 Kropfoperationen nur vier Tetaniefälle. *Drüner (b)* sah bei 144 Strumektomien keine Tetanie.

Das Fehlen von einem, ja sogar von zwei Epithelkörperchen wird häufig anstandslos vertragen (*Erdheim*), doch liegen auch anders lautende Berichte vor.

In zwei von *Boese* und *Lorenz* publizierten Fällen kam es nach der partiellen Strumektomie, bei welcher unversehens je ein Epithelkörperchen entfernt wurde, zu einer schweren Tetanie, die in einem Falle spontan, im anderen erst nach einer Epithelkörperchentransplantation zurückging. *Laméris* sah in einem Falle nach der Entfernung von zwei Epithelkörperchen schon am Tage der Operation, in einem zweiten Falle nach leichter Läsion der rechten Glandula parathyreoidea inferior bei der Strumektomie zwei Tage später deutliche Tetaniesymptome, die sich in den nächsten Tagen steigerten und bald spontan zurückgingen.

In Analogie mit den Tierversuchen kann auch beim Menschen eine **postoperative passagere Tetanieform** infolge von mechanischen Läsionen oder durch Schädigung der Blutversorgung der Epithelkörper zur Beobachtung gelangen. *Shepherd* berichtet über einen Fall von akuter, durch Kalzium in Kürze geheilte Tetanie nach einer totalen Strumektomie, wo die mikroskopische Untersuchung des ganzen exstirpierten Gewebes das Fehlen von Epithelkörperchen erwies. Es sind in der Literatur einige Fälle beschrieben, in welchen nach einer Strumektomie ein Zustand latenter Tetanie angenommen werden mußte, denn durch gewisse auslösende Momente, vor allem in der Gravidität oder während jeder Menstruation ist die Tetanie manifest geworden [*Meinert, Lundborg (b)*].

Nicht nur nach der Strumektomie, sondern auch während des Bestehens eines einfachen Kropfes, bei akuten entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse, beim Myxödem und namentlich bei Basedowkranken beobachtet man, wenn auch nicht allzuhäufig, mehr oder weniger ausgeprägte Zeichen, mitunter auch schwerere Symptome der Tetanie. Die innigen topographischen Beziehungen zwischen Thyreoidea und Parathyreoideen machen es verständlich, daß mechanische Schädigungen, Beeinträchtigung der Blutversorgung, Übergreifen entzündlicher Prozesse, Funktionseinschrän-

kungen und schließlich auch anatomische Destruktionen der Epithelkörper durch das Nachbarorgan zustande kommen. Interessant ist eine Beobachtung von *Morawitz (d)*, ein Individuum mit infantilem Habitus betreffend, das nach einem Sturz von der Treppe im 7. Lebensjahre eine Tetanie der oberen und unteren Extremitäten hatte, die wohl als Folge einer Blutung in die Epithelkörperchen aufgefaßt werden kann.

*Mac Carrison (f)* berichtet über das Vorkommen einer endemischen Tetanie in Indien, die mehr oder weniger der Ausbreitung des Kropfes entspricht und fast ausschließlich Frauen betrifft. Es dürfte sich hierbei um Epithelkörperläsionen handeln, welche durch den wachsenden Kropf hervorgerufen werden. Nach den Untersuchungen von *T. Iversen*, der bei strumösen Schilddrüsen 4 Epithelkörper nur in 56%, 3 in 36% vorfand, während er in normalen Schilddrüsen in 81% 4 Epithelkörperchen antraf, ist es möglich, daß einzelne Epithelkörperchen durch die Struma vollständig umwachsen werden oder gar durch Druckatrophie verschwinden.

Eine zweite Tetanieform, bei welcher die Epithelkörpergenese im Tierexperimente bewiesen ist, und welche nunmehr auch beim Menschen in der gleichen Weise erklärt werden kann, ist unter dem Namen der **Maternitätstetanie** schon lange bekannt. Die nahen Beziehungen zwischen der Tetanie und der Tätigkeit der weiblichen Generationsorgane (Menstruation, Gravidität, Laktation) sind vom klinischen Standpunkt wiederholt hervorgehoben worden.

*v. Frankl-Hochwart (a)* stellt in seiner Monographie 76 Tetaniefälle als Beispiele zusammen, in welchen die Erkrankung 28mal bei Graviden, 19mal nach der Geburt und 29mal während des Säugegeschäftes eingetreten ist. Neuere Arbeiten über diese Frage liegen von *Faas*, sowie von *F. Faber* vor. *L. Skupin* bespricht den Zusammenhang von Maternitätstetanie mit der Tetanie der Neugeborenen.

Die Graviditätstetanie charakterisiert sich klinisch dadurch, daß die sonst von Tetanie freien weiblichen Individuen im Verlaufe einer Schwangerschaft an Tetanie erkranken. Dabei kann die Tetanie seltener gleich während der ersten Gravidität auftreten und sich dann bei jeder neuerlichen Gravidität mit gleicher oder verstärkter Intensität wiederholen (*v. Beck*) oder sie tritt, wie gewöhnlich, erst bei einer späteren Schwangerschaft auf. Die Tetaniesymptome werden erst in einem vorgeschrittenen Stadium der Gravidität manifest. Die Anfälle koinzidieren mit Uteruskontraktionen während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft und oft auch bei der Laktation. Der Verlauf ist im allgemeinen günstig, doch sind auch einige Todesfälle beobachtet worden. In schweren Fällen spricht sich *E. Frank* für die Berechtigung einer Unterbrechung der Schwangerschaft aus, die auch in einem Falle von *Borchers* ausgeführt werden mußte.

Da wir im Tierversuche sahen, daß nach partieller Parathyroidektomie, die völlig symptomlos überstanden wird, eine Gravidität oder die Laktation zum Ausbruche einer Tetanie führen kann, ist der Schluß

naheliegend, daß auch beim Menschen eine latent vorhandene Epithelkörperinsuffizienz die Grundlage bildet, auf der dann durch Veränderungen in der Tätigkeit der Generationsorgane und dadurch gesetzte Stoffwechselalterationen die manifeste Tetanie ausgelöst wird. In Ermangelung näherer anatomischer Untersuchungen bei dieser Tetanieform des Menschen können wir allerdings vorerst nicht entscheiden, ob die postulierte Unzulänglichkeit dieser Organe als anatomischer Defekt schon von vornherein bestand oder erst als Produkt der im weiblichen Organismus eingetretenen Veränderungen entstanden ist. Der Befund [*W. Haas (b)*] einer Vergrößerung der Parathyreoideen auf das 3—4fache ihres gewöhnlichen Umfanges bei einer Gravida im 7. Monate, die wegen Stenosebeschwerden strumektomiert wurde, verdient das größte Interesse und steht in Übereinstimmung mit den Angaben von *Cotoni* u. a., daß die Epithelkörperchen regelmäßig in der Schwangerschaft hypertrophieren.

*Haberfeld (d)* berichtete über den ersten Fall von spontaner Graviditätstetanie, welcher anatomisch untersucht wurde. Die vier Epithelkörperchen waren makroskopisch weder in Größe noch sonst in Farbe oder Gestalt irgendwie verändert. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich in zwei Epithelkörperchen mäßig große Narben mit Zeichen von Parenchymschwund und nachheriger Bildung kleiner Zysten in der Umgebung. In einem Epithelkörperchen waren nur Rundzelleninfiltrate, in dem vierten eine Atrophie in so hohem Grade anzutreffen, daß die Läppchen gar keine Epithelzellen mehr enthielten. Während ein Teil der Epithelkörperchenveränderung, die Narben, ziemlich alten Datums sein mußten, ist die Atrophie der einen Parathyreoidea wahrscheinlich durch das Wachstum einer Struma während der wiederholten Graviditäten ausgelöst worden.

Die anatomische Untersuchung dieses Falles von idiopathischer Graviditätstetanie zeigt demnach das Vorhandensein einer Epithelkörpercheninsuffizienz und stützt die Anschauung, daß diese Erkrankung auf einem Hypoparathyreoidismus beruht.

Der Vorschlag von *W. Haas*, jeder Schwangeren mit Erscheinungen von Epithelkörpercheninsuffizienz Parathyreoideasubstanz per os eventuell bis weit in die Laktationsperiode hinein zu verabreichen, verdient sicher Beachtung und Prüfung.

Die Menstruationstetanie, von welcher einige Beobachtungen vorliegen — ich selbst kenne eine 24jährige Virgo die bei jeder Menstruation ausgesprochene Tetaniestigmata und zuweilen auch spontane Krämpfe und Parästhesien zeigt —, ist als eine Unterart der Maternitätstetanie aufzufassen.

*Vassale (i)* wurde durch seinen bereits früher erwähnten Versuch, in welchem bei einer partiell parathyreoidektomierten Hündin während der Gravidität eine schwere Tetanie aufgetreten ist, zur Aufstellung der parathyreoidealen Genese der Schwangerschaftseklampsie geführt und auf Grund dieser Lehre wurde namentlich von italienischen Autoren

[*Zanfognini (b, c)*, *Straduari, V. Brun (a)*, *Meriggio, Massaglia (g, m)*] die Behandlung der Eklampsie mit Verabreichung von Parathyreoideal-extrakt versucht (*Allegrì*). Die bereits früher (S. 177) erwähnten pathologisch-anatomischen Befunde an den Epithelkörperchen bei der puerperalen Eklampsie [*Seitz (b)*, *Fossati, Soli (j)*] ergaben aber keinerlei Stütze für diese Theorie. Die klinische Symptomatologie der Eklampsie ist von jener der Graviditätstetanie durchaus verschieden.

Von den übrigen Tetanieformen liegen bisher nur spärliche Untersuchungen der Epithelkörperchen vor. Die pathogenetische Bedeutung einer Epithelkörpercheninsuffizienz ist in erster Linie auf die Analogie mit den Tierversuchen gestützt und kann nur hypothetisch angenommen werden.

#### Betrachten wir zuerst die **Tetania gastrica**.

Tetaniesymptome sind zuerst von *Kussmaul* bei der Magendilatation, seither bei verschiedenen Affektionen des Magendarmkanales beschrieben worden. Das Gemeinsame der Fälle ist eine Stauung des Inhaltes des Verdauungskanales, bei der es zur Resorption von Zersetzungsprodukten kommen kann. Daß die von *Kussmaul* angenommene Bluteindickung eine gewisse Rolle spiele, scheint durch eine Beobachtung von *G. Rosenfeld* (A. V. 20. 1914) gestützt, der bei einer Tetanie infolge von Pylorusstenose durch Wasserzufuhr ein Verschwinden, durch hypertonische Glukoselösung eine Auslösung der Krampfanfälle erzielen konnte. Bei einem Falle von Diabetes insipidus meiner Beobachtung trat bei einer Einschränkung der Wasserzufuhr ein Anfall schwerster Tetanie ein.

Auch die neuesten experimentellen Untersuchungen von *Mc. Cann*, sowie von *Mac Callum* und seinen Mitarbeitern, auf die wir später noch ausführlich zurückkommen werden, sind vielleicht geeignet, auf die Beziehungen zwischen Pylorusstenose und Tetania gastrica einiges Licht zu werfen.

Bei der Tetania gastrica sind schon einige pathologisch-anatomische Befunde vorhanden. Die Epithelkörperchen wurden einigemal normal oder sogar schön ausgebildet gefunden (*Erdheim, Mac Callum, Kinnicutt*). *Haberfeld (d)* teilt die anatomischen Befunde von drei Fällen von Tetanie der Erwachsenen mit. In dem einen Falle, wo eine chronische Enteritis bestand, zeigten zwei Epithelkörperchen ausgedehnte entzündliche Infiltrate um die größeren Venen, amyloide Degeneration kleinerer Gefäße, starke hydropische Degeneration der Hauptzellen, die zur Bildung zahlreicher Zerfallshöhlen im Parenchym führte. In einem zweiten Falle mit sehr hochgradiger Tetanie bestand eine abnorme Kleinheit der Epithelkörperchen, vielleicht infolge von älteren Blutungen, und in einem dritten Falle von chronischer Intestinalerkrankung mit Tetanie war gleichfalls Hypoplasie der Epithelkörperchen mit strahligen Narben nachzuweisen. *Proescher* und *Diller* fanden in einem Falle Blutungen in drei atrophischen Epithelkörpern.

Die Tetania gastrica wird bei bestehender relativer Insuffizienz der Epithelkörperfunktion aller Wahrscheinlichkeit nach durch toxische Sub-

stanzen ausgelöst, welche bei einer Magendarmerkrankung im Darmkanal entstehen und zur Resorption gelangen.

In Bezug auf die **Tetanie bei Infektionskrankheiten** ist die häufige Erkrankung der Epithelkörper an Tuberkulose und die von verschiedenen Seiten bemerkte auffallende Häufigkeit des *Chvostekschen* Phänomens bei Tuberkulösen bemerkenswert. *H. Schlesinger* fand es unter 133 Fällen von Tuberkulose 64 Mal. *Chvostek jun. (c)* konnte bei Tetaniekranken im Stadium der Latenz durch Injektion von Alttuberkulin ein Manifestwerden der Erkrankung erzeugen. *Rudinger (c)* erwähnt einen von *Carnot* und *Delion* beobachteten, sehr instruktiven Fall, in welchem bei einer hochgradig tuberkulösen Frau einen Tag ante mortem äußerst heftige tetanische Krämpfe auftraten und bei der Sektion atrophische innere und völlig zerstörte äußere Epithelkörper angetroffen wurden. Das Gleiche zeigt der Fall von *Möller*: ein 4jähriges Mädchen mit starken Tetanieanfällen starb an Miliartuberkulose. In zwei Epithelkörperchen fanden sich Tuberkel, durch welche ein beträchtlicher Teil des spezifischen Parenchyms zugrunde gegangen war. Während des Krieges ist von verschiedenen Seiten über das Vorkommen von Tetanieerkrankungen nach Infektionskrankheiten berichtet worden. *Beth* beschreibt neuestens eine im Anschluß an eine krupöse Pneumonie eingetretene Exazerbation einer chronischen Tetanie mit akuten Anfällen, trophischen Störungen der Haut und einer Neuritis ulnaris der stärker affizierten rechten Hand. Ein besonderes Interesse verdient ein neuestens ausführlich mitgeteilter Fall von *Cordier* einen 41jährigen Mann betreffend, der in Afrika infektiöse Tropenkrankheiten, dann an der Front eine schwere Dysenterie durchgemacht hatte, im Anschluß daran eine schwere Tetanie bekam; während 6 Wochen konnte er durch Zufuhr von täglich einer frischen Rinderparathyreoidea in wesentlich gebessertem Zustand erhalten werden, ist aber dann plötzlich unter Exazerbation der Tetaniesymptome und profusem Durchfall verschieden. Bei der Sektion fand sich ein Hämatom zwischen Trachea und Schilddrüse, das die rechten Epithelkörper zerstörte, während die linksseitigen kleine Hämorrhagien aufwiesen.

Von der Tetanie, welche in Verbindung mit anderen Erkrankungen des Nervensystems beobachtet wird, ist besonders bemerkenswert das Nebeneinandervorkommen von **Tetanie und Epilepsie**, resp. epileptischen Anfällen. *E. Redlich* erörtert in einer interessanten Studie die Kombination dieser beiden Krampfformen. Jene Fälle, in welchen Kranke mit jahrelang bestehender Epilepsie vorübergehend, manchmal auch rezidivierend Erscheinungen von Tetanie aufweisen, sind wohl nur als mehr oder minder zufällige Kombinationen zu betrachten. Wichtiger sind jene Fälle von Tetanie, bei denen sich im Verlaufe der Erkrankung oder gleichzeitig mit ihr epileptische Anfälle einstellen, bzw. sich eine Epilepsie entwickelt, und zwar können alle ätiologischen Unterarten der Tetanie mit Epilepsie kombiniert sein. Für die innere Zusammengehörigkeit von Tetanie und epileptischen Anfällen spricht das Auftreten der epileptischen

Anfälle im Verlaufe oder gleichzeitig mit der Tetanie, ihre Heilung auf der Höhe der Erkrankung, das nicht seltene Verschwinden mit dem Aufhören der Tetanie. Besonders überzeugend sind die Fälle, wo sich an den einzelnen Tetanieanfall ein epileptischer anschließt, gleichsam aus diesem hervorgeht, oder umgekehrt epileptische Anfälle, bei denen die Krampfstellung an Tetanie erinnert, resp. dieser gleicht, und endlich die manchmal halbseitigen Tetanieanfälle. Für den pathogenetischen Zusammenhang sind ferner die Erfahrungen bei der experimentellen Parathyreoidektomie zu verwerten, die von dem nicht allzu seltenen Vorkommen von epileptischen Anfällen während der Tetanie berichten. Bei Ratten bildet nach *Erdheim* das Auftreten von epileptiformen Anfällen die schwerste Erkrankungsform der Parathyreoprivie. Aber auch bei anderen Tierarten (Katze, Affe) sieht man nicht selten im Verlaufe der Tetanie epileptiforme Anfälle. *Kreidl* demonstrierte in der Wiener Gesellschaft der Ärzte eine Katze, der er bis auf eines alle Epithelkörperchen entfernt hatte. Das Tier zeigte zunächst keine Erscheinungen. Nach Exstirpation der einen motorischen Region trat ein epileptiformer Anfall auf, der bald wieder vorüberging. Nach Exstirpation der motorischen Region der zweiten Seite trat ein neuerlicher epileptischer Anfall ein, ebenso nach Entfernung der Occipitallappen. In einer diesbezüglichen Versuchsreihe, über welche *Redlich* ausführlich berichtet, konnte ich durch Rindenläsionen mit nachfolgender partieller oder totaler Parathyreoidektomie keine epileptischen Anfälle auslösen. Bei der umgekehrten Versuchsordnung (zuerst Parathyreoidektomie, dann Exstirpation der motorischen Rindenzone) sahen wir bei einer Katze auf der Höhe der Tetanie zweifellos epileptische Anfälle. Mit der Besserung der Tetanie schwanden diese Anfälle und waren auch nicht mehr wie auf der Höhe der Erkrankung z. B. durch Narkose zu provozieren. Im Gegensatz zum Experiment von *Kreidl* löste nach partieller Parathyreoidektomie die Rindenläsion an sich keine epileptischen Anfälle aus, diese traten vielmehr erst nach totaler Ektomie auf der Höhe der schweren Tetanie hinzu. Diese Versuche weisen jedenfalls auf eine gewisse Bahnung der einen Krampfform durch die andere, auf gewisse Gemeinsamkeiten im Ablaufmechanismus beider Krampfformen hin. In diesem Sinne spricht auch ein neuestens von *E. Spiegel* berichteter Fall beim Menschen.

Die hier angenommene pathogenetische Gemeinschaft der Epilepsie mit der Tetanie in den nicht seltenen Fällen gemeinsamen Bestehens<sup>1)</sup> beider wird von *Bolten* (*b, c*) für die große Mehrzahl der Fälle bestritten und eine zufällige Koinzidenz von parathyreogener Tetanie und zerebraler Epilepsie angenommen. Demgegenüber bringt *H. Curschmann* (*h*) neue Argumente für die innere Verwandtschaft beider Hyperkinesen.

<sup>1)</sup> Neuestens zeigen *Bisgaard* und *Norvig* gewisse Parallelen im Stoffwechsel zwischen Tetanie und Epilepsie, vor allem Störungen im Säuren-Basengleichgewicht, deren Ursache in einer Hypofunktion der Epithelkörperchen zu suchen wäre; die Epilepsie wäre somit als eine besondere Form des Hypoparathyreoidismus aufzufassen.



Nur für die operativen strumipriven Tetanie-Epilepsien läßt *Bolten* einen sicheren pathogenetischen Zusammenhang gelten. Der Fortfall der Funktion der Parathyreoidea erzeuge Tetanie, der vollständige Funktionsausfall von Schilddrüse und Epithelkörperchen, bedinge Epilepsie und Tetanie.<sup>1)</sup>

Von allen ätiologischen Unterarten der Tetanie der Erwachsenen beansprucht die endemisch-epidemisch auftretende **Arbeitertetanie** das größte Interesse. Es handelt sich dabei um ein gehäuftes Auftreten von Tetaniefällen an manchen Orten, z. B. Wien, Heidelberg, und zu gewissen Zeiten, gewöhnlich zweimal im Jahr, im Frühjahr und im Herbst. Hierbei zeigt sich eine auffallende Prädilektion für einzelne Berufskreise. Meist ist ein gewisser Prozentsatz von Tetaniekranken unter den Schuhmachern zu finden (Schusterkrampf). Von 57.000 Kranken eines Wiener Spitals waren 3% Schuster, während unter den aufgenommenen Tetaniekranken 40% das Schustergewerbe hatten [*Eppinger (f)*]. Nach diesen sind es am häufigsten Tischler und dann fast gleichmäßig allen anderen Handwerken Angehörige, welche von dieser Krankheit befallen werden (*v. Frankl-Hochwart*). Die Erkrankung zeigt im ganzen einen gutartigen Charakter; die einzelnen Anfälle heilen nach einigen Wochen wieder aus, doch besteht eine ganz auffallende Tendenz zu Rezidiven in den erwähnten Jahreszeiten. Bemerkenswert ist, daß man während der Dauer einer Tetanieepidemie sehr häufig einzelne Symptome (*Chvostek*, *Trousseau*, galvanische Übererregbarkeit) bei Individuen antrifft, welche keine spontanen Krampfanfälle aufweisen.

Die Ätiologie dieser Krankheit ist völlig in Dunkel gehüllt. Von *A. Fuchs (c, d)* ist die Hypothese aufgestellt worden, daß die epidemische Tetanie nichts Anderes vorstellt, als eine mitigierte Form des chro-

<sup>1)</sup> *Bolten* vertritt in einer Reihe von im wesentlichen gleichlautenden Aufsätzen die Auffassung, daß die Epilepsie pathogenetisch in zwei, klinisch allerdings zumeist nicht unterscheidbare Formen zu trennen sei: die größere Gruppe der zerebralen auf primären Hirnprozessen beruhenden symptomatischen und die seltenere Gruppe der gemeinen (essentiellen oder idiopathischen) Epilepsie. Beide bedeuten eine Intoxikation der Hirnrinde: bei der gemeinen Epilepsie kommt die chronische Autointoxikation durch Giftsubstanzen zustande, welche bei einer kongenitalen (vielleicht auch akquirierten) Hypofunktion der Schilddrüse und der Epithelkörperchen (unter Umständen sogar nur durch Störungen des Ganglion infimum nervi sympathici oder der sympathischen Nervenzentren) im intermediären Stoffwechsel entstehen. Diese echte Epilepsie soll sehr gut symptomatisch heilbar sein durch rektale Zufuhr von frischem Preßsaft der Thyreoidea und Parathyreoidea von Rindern. Gegen *Bolten* hat bereits *H. Curschmann* Stellung genommen. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß diese Epilepsietheorie einer experimentellen Prüfung kaum zugänglich sein dürfte, die Behauptung aber, daß der vollkommene Funktionsausfall von Schilddrüse und Epithelkörperchen eine Epilepsie-Tetanie bedinge, in den Erfahrungen an Versuchstieren keine Stütze findet. Die Totalektomie ist von den Erscheinungen einer akuten Tetanie gefolgt. Hier sei auf die bemerkenswerte Arbeit von *F. Frisch* hingewiesen, in welcher die pathophysiologischen Grundlagen der Epilepsie erörtert werden und im besonderen auch die Rolle der Störungen des Hormongleichgewichtes betont wird.

nischen Ergotismus. Seine Argumente sind die folgenden: Im Krankheitsbilde des Ergotismus convulsivus fehlt kein einziges bei der Tetanie regulär oder ausnahmsweise beobachtetes Symptom. Die „tetanischen intermittierenden, zumeist die Extremitäten betreffenden Krämpfe bei freiem Bewußtsein“ finden wir bei den Beschreibungen des Ergotismus convulsivus von allen Autoren hervorgehoben. Ebenso wird die durch den tonischen Flexorenkrampf entstehende charakteristische Stellung der Hände und Füße, die „Geburtshelferhand“ von den Beschreibern des Ergotismus convulsivus gleichfalls geschildert und als Adler-, Raben- oder Falkenschnabelform bezeichnet. Eine weitgehende Analogie besteht ferner in den trophischen Störungen. Bei der konvulsivischen Form des Ergotismus sind solche nur angedeutet und bestehen wie bei der Tetanie in trophischen Störungen der Haut, Haare und Nägel.

Beim Studium des Ergotismus convulsivus begegnen wir der ebenso interessanten als merkwürdigen historischen Tatsache, daß kein Autor aufzufinden ist, welcher Tetanie und Ergotismus aus eigener Erfahrung kennen würde oder gekannt hätte; die Kenner des Ergotismus spasmodicus kennen nicht die Tetanie und umgekehrt. Der Verdacht der Identität von Ergotismus und Tetanie ist schon von älteren Autoren (*Imbert, Delpech, Maxon, Hasse, Bauer*) ausgesprochen worden, und es ist bemerkenswert, daß in der Literatur neben zwei typischen Fällen von Tetanie nach Ergotininjektion mehrere Fälle von leichten Krampfständen bei Ergotinvergiftung beschrieben sind, die nach *v. Frankl-Hochwart* mit Wahrscheinlichkeit zur Tetanie gerechnet werden können.

Durch diese Indizien veranlaßt, untersuchte *Fuchs* den Secalegehalt des Roggenmehls in Wien und fand, daß der von berufener Seite als Maximum bezeichnete Gehalt von 0.1%, soweit sich beim Fehlen exakter quantitativer Untersuchungsmethoden dies durch Mischproben feststellen ließ, weit überschritten wird. Das Quantum an Secale ist jedoch nicht das allein ausschlaggebende Moment, denn das Secale zeigt in den einzelnen Jahren ungleiche toxische Wirkung und verliert überdies während der Lagerung immer und manchmal überraschend schnell seine Giftwirkung.

Für die Annahme, daß die Epidemie von Secale erzeugt wird, spricht nun zunächst der Umstand, daß überall dort, wo die herrschende Brotfrucht der Weizen ist, wie z. B. in Paris und Frankreich, fast kein Ergotismus und keine Tetanie vorkommt. Die Tetanie ist auch unbekannt im Elsaß, in Italien, Spanien, Portugal, Griechenland. Österreich produziert mehr Roggen und ist überdies seit Jahren auf Einfuhr von Getreide, insbesondere aus Ungarn, Rußland und Rumänien angewiesen. Die Tetanie kommt in Ungarn und Rußland vor, hier werden sogar jetzt noch Ergotismusepidemien beobachtet. Nach der Ansicht von *Fuchs* tritt die Tetanie in Rußland schon im September auf, weil dort die Ernte früher in Konsum kommt. Waren dort im September mehr Fälle, so werden in Österreich im folgenden Februar und März mehr Fälle sein, weil erst zu dieser Zeit der russische

Roggen auf dem verästelten Handelswege in das Mehl der ärmeren Leute gelangt. Die besseren Mehlsorten, vor allem Weizen und seine Produkte, sind fast secalefrei. Im März pflegt gewöhnlich die Giftwirkung des Secale erschöpft zu sein. *Fuchs* führt folgendes Beispiel an: Im Frühherbst 1895 gelangte die letzte Ergotismusepidemie aus dem getreidereichen Galizien zur Anzeige an die Wiener Zentralbehörde. In den Monaten Januar, Februar, März des folgenden Jahres, als die aus der Epidemiezeit stammenden Mehle zum Verbrauch gelangen mußten, konstatierte man in Wien beim Militär und in Breslau die höchste Tetaniefrequenz. Das relativ seltene Vorkommen der Tetanie beim Militär ist wohl dem Umstande zuzuschreiben, daß für die Militärbroterzeugung nur Produkte größerer Fabriken in Betracht kommen.

*Fuchs* zeigt ferner die Verbreitung der Tetanie nach gewissen Bezirken in Wien und zwar nach jenen, in welchen die Heimarbeiter wohnen, die die ganze Woche ihre Werkstatt nicht verlassen, somit immer die gleichen Zerealien anscheinend aus kleinen Bäckereien beziehen. Nach seiner Auffassung sind auch bei der Kinder- und Maternitätstetanie die gleichen Auffälligkeiten vorhanden, so daß auch hier die Erkrankung mit dem Brotgenuß in Zusammenhang stehen dürfte.

Endlich teilt *Fuchs* noch klinische Erfahrungen mit, aus welchen hervorgeht, daß durch mehlfreie Kost ein Sistieren der Krämpfe und Verschwinden des *Trousseau*-Phänomens erzielt werden konnte. Mit Brotnahrung war einmal willkürlich Rezidive zu erzeugen.

Die Tierexperimente von *Fuchs* mit Secaleverfütterung, die im Wiener experimentell-pathologischen Institute ausgeführt worden sind, hatten allerdings keine eklatanten Ergebnisse. Die Erwartung, daß man durch Secaleverfütterung an Tieren die Symptome der Tetanie erzeugen kann, ist insofern nicht in Erfüllung gegangen, als es selbst bei lang fortgesetzter Zufuhr nicht gelang, das voll ausgebildete Krankheitsbild der parathyreopriven Tetanie zu sehen. Was an den mit Mutterkorn gefütterten Katzen zu beobachten war, entsprach den Anfangsstadien der Tetanie bei dieser Tierart: Appetitlosigkeit, starke Abmagerung, Speichelfluß, steifer Gang, vor allem das Pfortenschütteln. Es muß vorerst dahingestellt bleiben, ob diese Erscheinungen wirklich die Anfänge der Tetanie darstellten. Es muß aber auch berücksichtigt werden, daß vielfache, in der Literatur vorliegende Versuche der experimentellen Erzeugung eines chronischen Ergotismus convulsivus bei Tieren ergebnislos geblieben sind. Ein abschließendes Urteil über die ätiologische Bedeutung des Secale ließ sich aus den Tierversuchen nicht gewinnen.

*Fuchs (f)* bemühte sich nun, weiteres Material zur Secaleätiologie der Tetanie beizubringen. Er konnte bei systematischen Untersuchungen der Stühle von Tetaniekranken ausnahmslos Secale nachweisen und einen weitgehenden Parallelismus zwischen der Schwere der Erkrankung und der Menge des Secale feststellen. Der Nachweis des Secale im Mehle ist relativ leicht. Abgesehen von der eigenartigen grauen Farbe des daraus

gebackenen Brotes zeigt das secalehaltige Mehl bei Zusatz von Natronlauge einen Heringslakegeruch nach Trimethylamin und mikroskopisch charakteristische Bilder, speziell bei der Anwendung des Fluoreszenzmikroskops nach *Wasicky* (*Fuchs* und *Wasicky*). Für den Stuhl ist diese Methode nicht geeignet, hier bleibt nur die mikroskopische Prüfung des nativen Präparates aus dem mit einer Lösung von Chloralhydrat (60:40) zentrifugierten Stuhl übrig. Das Auffinden der charakteristischen Randpartien des Gewebes gelingt oft nur dem Geübten. Ferner konnte *Fuchs* in 14 Fällen von epidemischer Tetanie nach vollkommenem Ausschluß jeder Zerealienahrung ein Aufhören der spontanen Krämpfe, dann der Parästhesien beobachten. Die Mehlbestandteile blieben noch einige Zeit im Stuhle nachweisbar, mit ihrem Verschwinden gingen auch die Tetaniestigmata zurück und konnten durch Rückkehr zur Mehlkost wieder zum Vorschein kommen. Einen gleichen Effekt der Mehlabstinenz konnte er auch in Bezug auf das Zeichen von *Chvostek* bei anderen nicht tetaniekranken Patienten beobachten. *Fuchs* ist der Meinung, daß das Fazialisphänomen in keiner symptomatologischen oder pathogenetischen Verbindung mit irgend einer Erkrankung steht, sondern nur ein Zeichen der durch das Secalegift bedingten Übererregbarkeit darstellt.

Die Beweisführung von *Fuchs* ist zweifellos bestechend, wenn auch nicht überzeugend. Sie wird auch durch einige weitere Beobachtungen [*Glaessner* (d), *W. Goldschmidt*] gestützt. Doch können gegen diese Theorie sehr schwerwiegende Bedenken erhoben werden, wie dies von mehreren Seiten auch geschehen ist (*J. Bauer*, *H. Schlesinger*). In erster Reihe steht wohl die Tatsache, daß bei der Einwirkung der gleichen Schädlichkeit, bei dem Genuße von secalehaltigem Mehle nur eine relativ geringe Anzahl von Individuen erkranken. Es muß demnach eine bestehende Krankheitsbereitschaft angenommen werden, die nur in einer konstitutionellen oder später erworbenen Minderwertigkeit der Epithelkörperchen gesucht werden kann. Dann ist aber das Secale eine Schädigung, das provokatorische Agens, wie wir deren mehrere bereits kennen. Die kurative Wirkung der Mehlabstinenz wäre so ohne weiteres verständlich. Sie ist übrigens in Anbetracht der häufig spontan (speziell unter Bettruhe) eintretenden Latenz der Tetanie als Beweis keineswegs hochwertig.

Die Versuche von *H. Schlesinger* (h) mit Secalefütterung an 92 Individuen erschüttern vollends die *Fuchssche* Hypothese in ihren Grundlagen. Sie ergaben:

Secale cornutum erzeugt in den Mengen, in welchen es gewöhnlich dem Mehle beigemischt ist, ja selbst in wesentlich stärkerer Mischung (bis  $1\frac{1}{2}\%$ , resp. 4 g pro die und darüber) auch bei vielwöchigem Genuß des frischen Präparates keine Tetanie. Nach längerem inneren Gebrauch größerer Dosen treten mitunter das Fazialisphänomen und andere Zeichen mechanischer Nervenübererregbarkeit auf. Aber selbst solche durch Secale „sensibilisierte“ Individuen zeigten nach subkutaner Einverleibung von 1—3 mg Alt tuberkulin keine weiteren Zeichen einer Epithelkörperchen-

insuffizienz. Keine anderen Symptome gestatteten die Annahme einer Tetanie. Ist ein Individuum durch eine parathyreoideale Insuffizienz anderer Ätiologie für die Entstehung einer Tetanie prädisponiert, so wird vielleicht manchmal nach mitigierter Secaleintoxikation eine Tetanie entstehen. Schwere Intoxikation mit Secale mag in einzelnen Fällen wie andere Gifte Tetanie hervorrufen. Die idiopathische Tetanie rezidiert selbst nach Darreichung größerer Secaledosen durch längere Zeit hindurch nicht. Hingegen wird chronische Tetanie durch Secale mitunter verschlimmert. Secale kann in der Latenzzeit bisweilen Tetanie hervorrufen; manchmal aber zessieren die Anfälle trotz ständigen Secalegebrauches. *Schlesinger* schließt: Die Theorie von *Fuchs-Wasicky* kann nur für die Entstehung einiger weniger Tetaniefälle, aber nicht für die Gesamtzahl der Fälle von idiopathischer Tetanie die Erklärung liefern. Die idiopathische Tetanie kann nicht als mitigierter chronischer Ergotismus aufgefaßt werden.

Diesen Ausführungen gegenüber bemerkt *Fuchs*, daß nach seinen neueren Versuchen das Secale zur Erzeugung der Giftwirkung einen bestimmten chemischen Umwandlungsprozeß durchmachen muß und stellt hierüber weitere Mitteilungen in Aussicht.

*Casimir Funk* (c) reihte die Tetanie, und zwar die endemische bei Erwachsenen ebenso wie die Kindertetanie, in die Gruppe der sogenannten partiellen Unterernährungskrankheiten, der Avitaminosen, ein, in dieselbe Gruppe, in welche auch die Beri-Beri-Krankheit, der Skorbut und seine Verwandten, vielleicht auch die Pellagra und die Rachitis gehören. Sie entstehen nach seiner Auffassung auch bei einer kalorisch ausreichenden Nahrung mit genügendem Stickstoff- und Salzgehalte durch das Fehlen gewisser bisher unbekannter lebenswichtiger Nahrungsbestandteile, der sogenannten Vitamine, die N-haltige, sehr kompliziert gebaute, äußerst labile, kristallinische Körper sind, welche biologisch, nicht aber chemisch mit den Lipoiden assoziiert sind.

Neuestens zeigten *C. Funk* und *D. Mackenzie*, daß nach Verfütterung von poliertem Reis (Fehlen der Nahrungsvitamine) sämtliche endokrinen Drüsen eine durch Zellschwund bedingte atrophische Rückbildung aufweisen, die am besten an der Thymusdrüse entwickelt ist.

Mehr oder weniger ausgesprochene Tetaniesymptome wurden neuestens bei Skorbut (*Richter A.*) und bei der Hunger-Osteomalazie [*H. Schlesinger* (j), *H. Sauer*] beschrieben.

Bei der **Tetanie der Kinder**, die schon 1815 von *Clarke* als besondere Form der Konvulsionen im Kindesalter beschrieben wurde, unterscheidet *Escherich* (c) die in die erste Lebensperiode, vor dem Abschluß des 3. Lebensjahres fallenden Erkrankungen, die Tetania infantium von der späteren, bis zur Pubertätsentwicklung reichenden Tetania puerorum.

Während die puerile Tetanie sich in allen Beziehungen der Tetanie der Erwachsenen nähert, weicht das Verhalten der infantilen Tetanie in klinischer wie in ätiologischer Hinsicht ziemlich weit vom typischen Bilde der Tetanie der Erwachsenen ab. Die Zusammengehörigkeit beider Formen

manifestiert sich jedoch darin, daß auch bei der infantilen Tetanie die mechanische und galvanische Übererregbarkeit (Grenzwert für das Säuglings- und das spätere Kindesalter am Nervus medianus 5—6 Milliampère für die Kathodenöffnungszuckung) der peripheren Nerven das früheste und konstanteste Symptom darstellt. Hierzu kommt die Neigung zu tonischen Muskelkrämpfen, die entweder leicht künstlich ausgelöst werden (*Trousseau*sches Phänomen) oder auch spontan auftreten können (Tetaniestellung der Hände und Füße, sog. Karpopedalspasmen). Ein weiteres eigenartiges Symptom bilden die klonischen halb- oder doppelseitigen Krämpfe, die häufig mit Bewußtseinsstörungen verbunden sind. Für das frühe Kindesalter besonders charakteristisch ist aber das Auftreten intermittierender Krämpfe der Respirationsmuskulatur, vor allem eine symmetrisch tonische Kontraktur der Glottisverengerer, die vornehmlich die Inspiration behindert und das Bild des Stimmritzenkrampfes (*Laryngospasmus*) hervorruft.

Als ein neues Symptomenbild beschrieb *Lederer* (*a, b*) die Bronchotetanie, einen mitunter länger anhaltenden tonischen Krampf der kleinen Bronchialmuskeln, der zu einem Verschuß des Bronchiallumens und Atelektasenbildung in den Lungen, expiratorischer Dyspnoe, Zyanose und unter Zeichen der langsamen Erstickung zum Tode führen kann. Die Bronchotetanie tritt, was neuestens auch *Wieland* (*b*) bestätigt, bei Kindern mit Kennzeichen latenter oder in einzelnen Fällen auch manifester Spasmophilie auf. Wie *Rietschel* und auch neuestens *Aschenheim* (*d*) bemerken, ist die Differentialdiagnose der Bronchotetanie gegenüber dem Asthma und der asthmatischen Bronchitis der Säuglinge nicht leicht. Auch andere Gebiete des vegetativen Nervensystems sind an der Tetanieerkrankung beteiligt [*Stheemann* (*a*)]. Am Herzen manifestiert sich die Übererregbarkeit des Nervenapparates im Gebiete des Vagus oder Accelerans (*Schwencke*); *K. Morgenstern* (*b*) konnte Veränderungen im Elektrokardiogramm tetanischer Kinder nachweisen. Am Gefäßapparat sprechen der plötzliche Farbenwechsel, die Anaemia spastica, die flüchtigen Erytheme, Ausschläge und Ödeme in gleichem Sinne. Der Magendarmkanal und die Harnblase sind gleichfalls beteiligt (Darmspasmen, Enteralgie, Enuresis). Sekretorische Störungen führen zum Bilde der spasmophilen Dyspepsie (*Stheemann*). An der glatten und quergestreiften Muskulatur des Augapfels finden sich auch tetanische Erscheinungen.

Nur die Zeichen der sog. latenten Tetanie (mechanische und elektrische Übererregbarkeit der Nerven) sind als die Kardinalsymptome der Kinder-tetanie anzusehen, zu welchen die manifesten Krämpfe hinzutreten können, aber nicht müssen. *Masslow* fand bei einem Vergleich der Atemkurven von normalen und spasmophilen Kindern bei den letzteren eine deutlich verschiedene Reaktion, bestehend in Krämpfen der Atemmuskeln auf periphere Reize.

An Stelle der Tetanie ist in jüngster Zeit vielfach die umfassendere, von *Heubner* eingeführte Bezeichnung Spasmophilie oder spasmophile

Diathese in Gebrauch gekommen, um schon in der Namengebung das Wesentliche der Erkrankung, die konstitutionelle bleibende Übererregbarkeit, zum Ausdruck zu bringen. Doch erscheint es mit *Soltmann*, *Escherich* u. a. richtiger, die Spasmophilie als den weiteren Begriff zur Bezeichnung der in der ersten Lebenszeit bis etwa gegen Ende des zweiten Lebensjahres vorhandenen Neigung zu Krampfständen der verschiedensten Art zu verwenden und die Tetania infantium selbst unter ihrem alten Namen der Tetania adultorum an die Seite zu stellen.

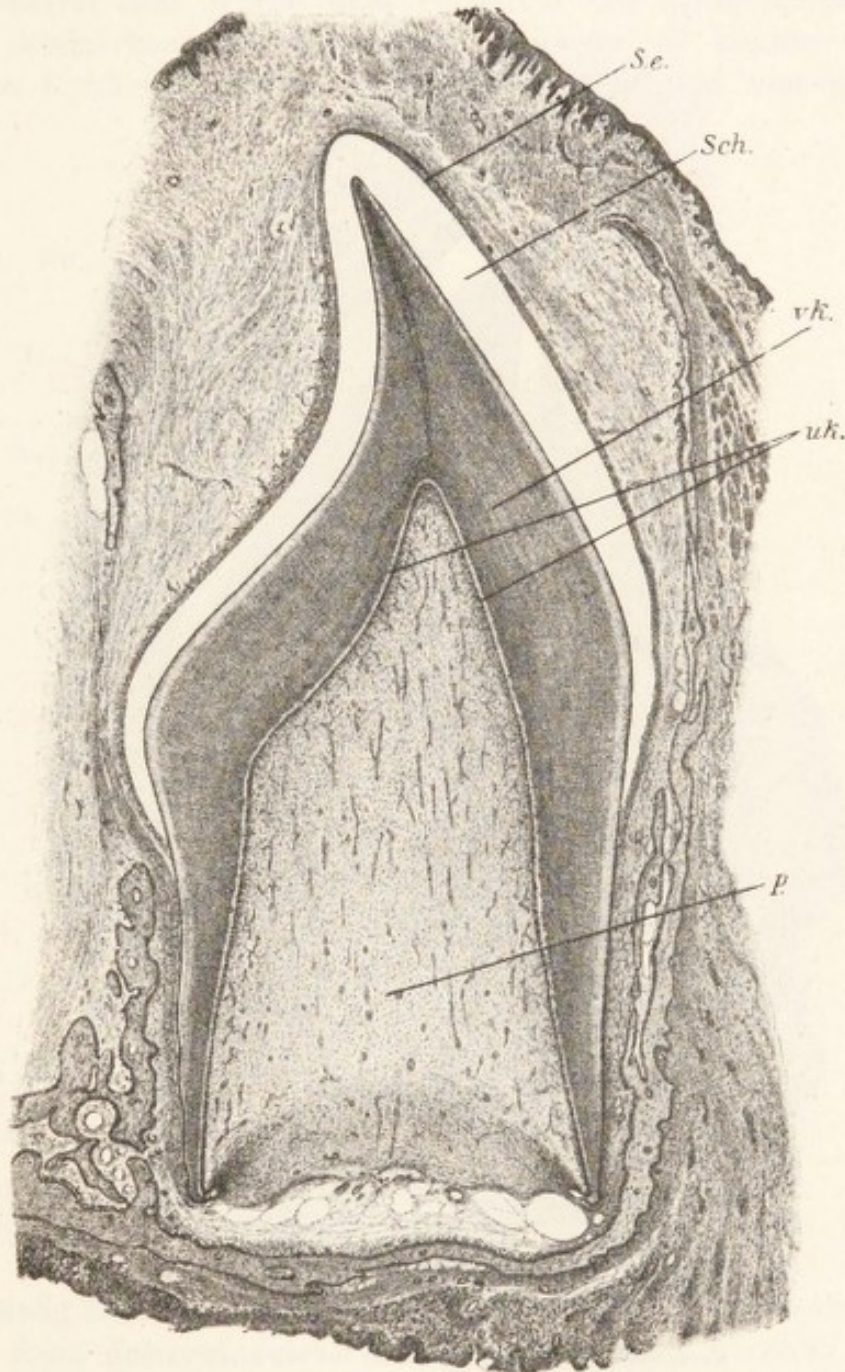
Die Kindertetanie wird als eine relativ gutartige Krankheit angesehen, bei welcher trotz der schweren Erscheinungen der günstige Ausgang die Regel bildet; die vorliegenden statistischen Daten (*Potpeschnigg*, *Phleps*) sprechen allerdings nicht in diesem Sinne. Häufig verläuft der Krankheitsprozeß abortiv, ohne daß es überhaupt zu spontanen Krampfständen kommt. Bei längerem Bestehen und chronischem Verlaufe treten dann typische Veränderungen an einzelnen Organen, vor allem an den ektodermalen Bildungen auf. Veränderungen an den Haaren und Nägeln sind selten; daß sie vorkommen, zeigt eine schöne Beobachtung von *R. Fischl*. Auf den Zusammenhang zwischen Schichtstar und Tetanie sei auf Grund einiger unzweideutigen Beobachtungen nochmals hingewiesen.

Besonders bemerkenswert sind die Veränderungen an den Zähnen. Im Anschluß an die bereits erwähnten Befunde *Erdheims* über Zahnveränderungen an Ratten nach der Parathyreoidektomie hat *L. Fleischmann* die Veränderungen an den Zähnen bei der Rachitis und bei der Tetanie zum Gegenstande eingehender Untersuchungen gemacht.

Bei den Zähnen rachitischer Individuen ist die Zone des unverkalkten Dentins um ein Vielfaches ihrer normalen Ausdehnung verbreitert. In den schwersten Fällen ist das Dentin gegen das Wurzelende des Zahnes hin ganz frei von Kalksubstanz. Dieser Befund am Dentin der Rachitiker ist so auffällig und eindeutig, daß er sich vom anatomischen Standpunkt aus weit besser für die Erkennung der beginnenden Rachitis eignet als der histologische Befund in den Knochen, wo die Verhältnisse viel komplizierter liegen (Fig. 32, 33 u. 34). In Fällen von infantiler Tetanie fand *Fleischmann* neben diesen Dentinveränderungen — es handelte sich zumeist um Kinder mit gleichzeitiger Rachitis — charakteristische Veränderungen des Schmelzes. In der gleichen Weise wie an den Zähnen parathyreopriver Ratten (Fig. 27 u. 28) bestanden Defekte im Schmelzübergang der Zähne, Schmelzhypoplasien, in Form von becher- oder napfförmigen Vertiefungen, manchmal reihenförmig aneinandergelagert, zuweilen Furchen, die einzeln oder parallel übereinandergelagert um die Zirkumferenz des ganzen Zahnes verlaufen und der Oberfläche des Schmelzes ein unebenes, welliges oder gerifftes Aussehen verleihen. Es konnte festgestellt werden, daß alle Individuen, welche im ersten bis zweiten Lebensjahre Tetanie hatten, also zu jener Zeit, da die Entwicklung der betreffenden Zähne — am häufigsten sind die ersten Molaren, die mittleren oberen Schneidezähne, dann die Eckzähne und die unteren

Schneidezähne ergriffen — im Gange war, an ihnen typische Schmelzdefekte hatten. Bei der Tetanie im 3. bis 5. Lebensjahre waren die Schmelzdefekte am zweiten Prämolare, am zweiten Molare und eventuell am Weisheitszahn

Fig. 32.



Keim eines Milchschnidezahnes.

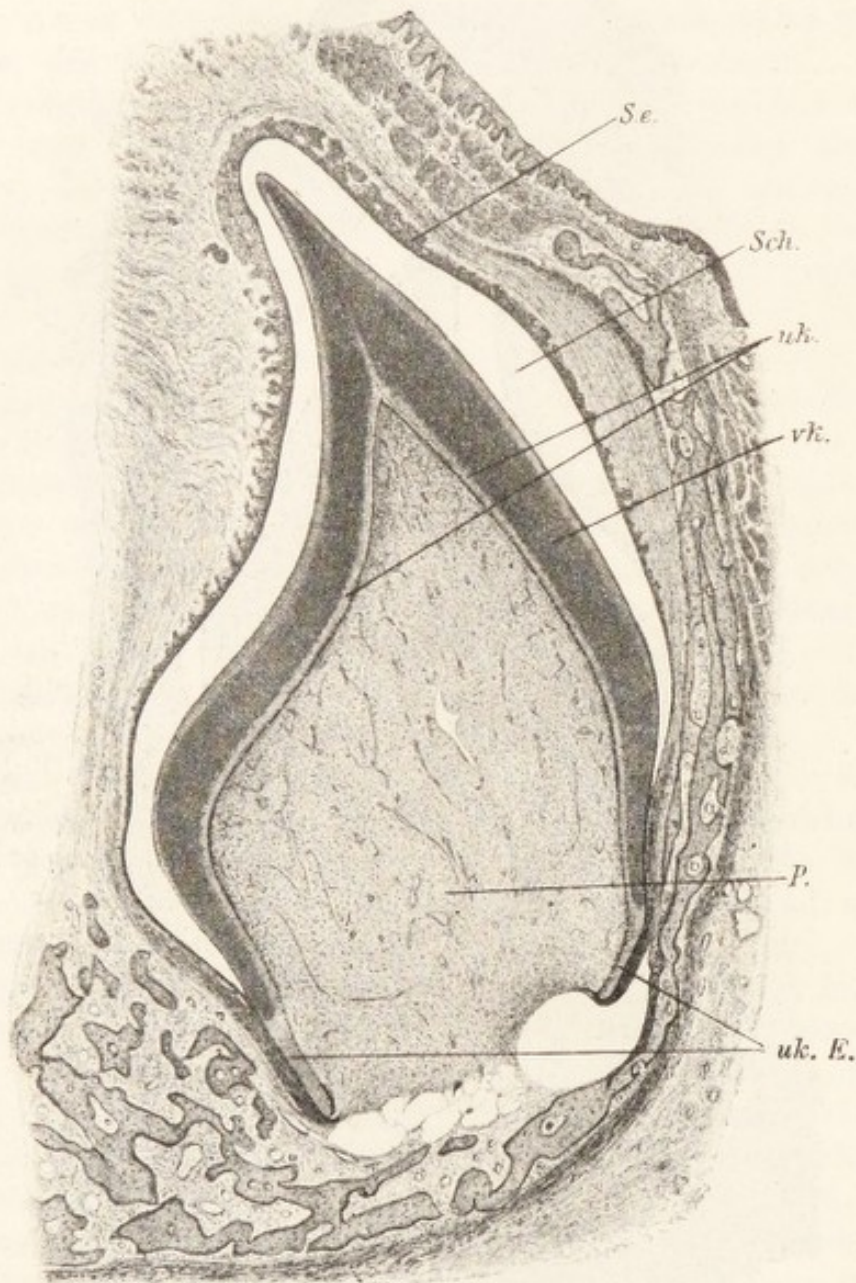
S. e. = Schmelzepithel, Sch. = Schmelz, vk. = verkalktes Dentin,  
uk. = unverkalktes Dentin, P. = Pulpa. Präp. von L. Fleischmann.

vorhanden. Besonders charakteristisch ist, daß nicht einzelne Zähne diese Schmelzhypoplasien zeigen, sondern alle Zähne, die der gleichen Bildungsperiode angehören. Angesichts dieser Befunde vertritt Fleischmann die An-



schauung, daß die menschlichen Schmelzhypoplasien, deren Deutung bisher eine schwankende und zweifelhafte war und die besonders häufig als Folgen der Rachitis betrachtet wurden, mit der Rachitis nichts zu tun haben, sondern lediglich als Folgen der Tetanie, beziehungsweise der

Fig. 33.



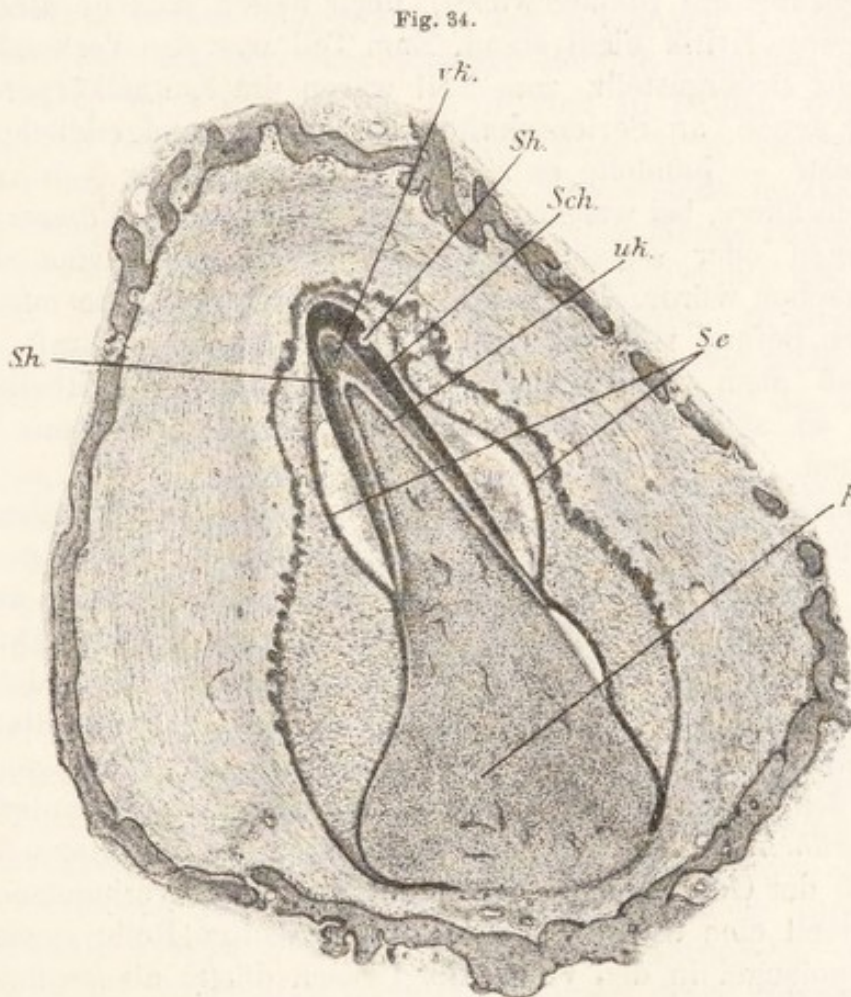
Keim eines Milchschneidezahnes bei schwerer Rachitis.  
Bezeichnungen wie in Fig. 32. *uk. E.* = kalklose Partie am Wurzelende  
des Zahnkeimes. Präp. von L. Fleischmann.

der Tetanie zugrunde liegenden Störungen der Epithelkörperchenfunktion aufzufassen sind.

Die pathogenetische Bedeutung der Epithelkörperchen bei der infantilen Tetanie kann heute bereits auf Grund anatomischer Befunde diskutiert werden.

Die Zahl der Obduktionsbefunde bei der Kindertetanie ist eine relativ große, doch beschränkten sich die früheren Untersuchungen auf die Feststellung von Veränderungen im Nervensystem. Die erhobenen Befunde, im ganzen variabel und inkonstant, sind für die Pathogenese kaum verwertbar.

In neuerer Zeit wurde dem Verhalten der Epithelkörperchen eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. *Erdheim (d)* konnte zeigen, daß sich in den Epithelkörperchen von Neugeborenen und von ganz jungen



Keim eines bleibenden Zahnes eines tetaniekranken Kindes.  
S. h. = Schmelzhypoplasie. Präp. von L. Fleischmann.

Kindern häufig Blutungen oder deren Residuen finden. Epithelkörperblutungen haben dann *Petersen, Schmorr, H. Königstein* und *v. Verebely* beschrieben, doch handelte es sich hier nicht um Tetaniefälle. *Grosser* und *Betke (a)* veröffentlichten drei Fälle von plötzlichem Tod bei Kindern, wo sich außer Blutungen und hiedurch bedingten Destruktionen der Epithelkörperchen keine pathologischen Veränderungen vorfanden.

*Erdheim (g)* fand in zwei Fällen von *Tetania infantium* ausgesprochene Blutungen in den Epithelkörperchen, die er in ursächliche Beziehung mit der Erkrankung brachte. Im Anschluß daran konnte *Yanase*

feststellen, daß bei allen Kindern unter einem Jahre, welche galvanische Übererregbarkeit der Nerven, also Spasmophilie aufwiesen, bei der Obduktion histologisch Epithelkörperblutungen nachzuweisen waren. Bei Kindern über das erste Lebensjahr hinaus fanden sich Reste von Blutungen oder aber war der Befund ein normaler.

Über negative Befunde, d. h. Fehlen von Blutungen in den Epithelkörperchen bei der Kindertetanie, berichteten dann *Thiemich (a)*, *Rheindorf*, *Joergensen*, *Jovane*, *Schiffer*, *Grosser* und *Betke (b)* (von 16 Fällen viermal Blutungen, 12mal keine), *Bliss* (in zwei Fällen keine Blutung, einmal deutliche Vermehrung des Bindegewebes), doch halten manche dieser Befunde einer strengeren Kritik nicht stand. Zum Teil war das Vorhandensein der Tetanie nicht sichergestellt, zum Teil waren die Epithelkörperchen nicht hinreichend genau an Serienschnitten untersucht und endlich — das ist das Wichtigste — handelte es sich zumeist um Kinder von zwei Jahren oder um noch ältere, bei welchen nach den Befunden von *Yanase* das Fehlen von Blutungen oder selbst von Pigment nicht gegen eine stattgehabte Blutung sprechen würde. Die klinisch sicheren Tetaniefälle mit negativem anatomischen Befund verlieren schließlich viel an Beweiskraft, wenn man bedenkt, daß auch vorübergehende Schädigungen der Epithelkörper, wie beim Tiere so auch beim Menschen, eine passagere Tetanie zur Folge haben können.

Den negativen Befunden gegenüber berichtet *Strada (b)* über vier Fälle von Kindertetanie, bei denen er in den Epithelkörperchen stets Blutungen nachweisen konnte, während *Haberfeld (d)* in sieben genau untersuchten Fällen 6mal Blutungen konstatierte (im 7. Falle leichte Tetanie, auffallende Kleinheit der Epithelkörper), in verschiedener Ausdehnung und in verschiedener Form, teils als Blutzysten, teils als alte Blutungen mit hämatogenem Pigment. *Plazotta* fand gleichfalls alte Blutungen.

Was den Zeitpunkt des Eintrittes der Hämorrhagie anbelangt, verlegen ihn *Erdheim*, sowie *Yanase* in den Beginn des postfötalen Lebens und meinen, daß der Geburtsmechanismus mit dem damit verbundenen Trauma, sowie eventuell eine Geburtsasphyxie eine wichtige Rolle spielen können. Der Klappenmangel in den Venen der Drüsen dürfte als begünstigend für den Eintritt der Blutung anzusehen sein. *Haberfeld* behauptet mit Bestimmtheit, daß die Epithelkörperchenblutungen nicht terminaler Art sind.

Den bisher unaufgeklärten Widerspruch, warum zur Zeit der frisch eingetretenen Blutungen, also wahrscheinlich um die Zeit der Geburt, niemals Tetanie beobachtet wird und andererseits zur Zeit des Ausbruches der Kindertetanie und schon lange vor derselben die Blutung in voller Resorption, sogar oft in vollständiger Heilung begriffen ist, erklärt *Haberfeld* auf Grund seiner histologischen Befunde in der Weise, daß die Blutungen nicht nur durch Gewebszertrümmerung, sondern viel mehr noch durch eine sekundäre Wachstumsstörung das Organ schädigen. Die Blutungen verursachen eine Hypoplasie der Epithelkörperchen, die in einer nachweisbaren Kleinheit dieser Drüsen ihren Ausdruck

finden kann. Solche hypoplastische Epithelkörperchen (siehe Fig. 26) können dann häufig unter normalen Verhältnissen noch immer genügend ihren Dienst versehen, versagen aber in Momenten erhöhter Inanspruchnahme. In der Schädigung der Epithelkörperchen liegt nicht die letzte Ursache für den Ausbruch der Tetanie, sondern bloß das disponierende Moment.

Einen anscheinend wichtigen Einwand gegen die Epithelkörperchengenese der menschlichen Tetanie liefern die Befunde der verschiedenartigsten Veränderungen der Epithelkörperchen bei Sektionen, ohne daß der klinische Bericht irgendwelche Tetanieerscheinungen erwähnen würde. Insbesondere wird darauf hingewiesen, daß Blutungen in den Epithelkörperchen im Säuglingsalter einen häufigen Befund darstellen. (*Auerbach* fand sie in 36% der Fälle, *Strada* in 3 von 26 Fällen, *Grosser* und *Betke* in 10 von 25 Fällen ohne Tetanie, *Bliss* 3mal von 22 Fällen.) Demgegenüber ist aber zu berücksichtigen, daß erstens funktionsfähiges Epithelkörperchengewebe doch noch in genügender Menge vorhanden sein könnte und zweitens nur die Zeichen der latenten Tetanie als Kardinalsymptome der Erkrankung betrachtet werden dürfen, zu welchen die manifesten Krämpfe erst sekundär hinzutreten können, aber nicht müssen.<sup>1)</sup> Diese latenten Symptome können aber der Beobachtung am leichtesten entgehen.

Wir können heute noch keine scharf umgrenzte Art von Epithelkörperchenveränderung als typisch für die menschliche Tetanie bezeichnen. Das Wesentliche ist eine zumeist auch histologisch nachweisbare Schädigung der Epithelkörperchen, welche zu einer Herabsetzung ihrer Funktion führt. Für die Kindertetanie dürfen Blutungen und die hierdurch bedingte hypoplastische Wachstumsstörung als charakteristisch gelten.

Durch die angeführten anatomischen Befunde und durch die Analogie mit der experimentellen Parathyreoidektomie ist wohl die Auffassung der infantilen Tetanie als einer durch Hypoparathyreoidismus hervorgerufenen Erkrankung als gesichert zu betrachten. Nach *Peperé (c)* wird das von ihm beschriebene parathyreoideale Übergangsgewebe verschiedene, bisher noch dunkle Fragen über die Kinderepithelkörperchen aufklären und damit wird die hypoparathyreoideale Genese der Kindertetanie auf Grund anatomischer Befunde entschieden werden.

Von mancher Seite wird neben den Epithelkörperchen noch anderen innersekretorischen Organen: der Schilddrüse [*Leitao (b)*], den Nebennieren, insbesondere der Thymusdrüse eine pathogenetische Bedeutung bei der Kindertetanie zugeschrieben und diese sogar als pluriglanduläre Sekretionsanomalie aufgefaßt (*Lust*).

Weiterer Aufklärung bedürftig ist allerdings die Ätiologie der Kindertetanie, d. h. jene auslösenden Faktoren, welche bei bestehender Epithelkörpercheninsuffizienz zu der manifesten Erkrankung führen.

<sup>1)</sup> *Benitta Wolff* stellt 49, davon 16 eigene Fälle zusammen, bei denen eine manifeste Tetanie in den vier ersten Lebensmonaten beobachtet wurde.

In Bezug auf das Vorkommen der Kindertetanie wäre hervorzuheben, daß sie durchaus nicht jene streng territoriale Beschränkung aufweist wie die epidemisch-endemische Form, wohl aber eine ausgesprochene Abhängigkeit von der Jahreszeit (Anstieg der Tetaniefrequenz von September an, mit einem Maximum im März, von da ab rapide Abnahme, in den Sommermonaten gänzlich Fehlen, *Potpeschnigg*), von den hygienischen Verhältnissen in bezug auf Wohnung, Nahrung etc. Nach *Kassowitz* haben die respiratorischen Noxen, die schon durch die Geruchsorgane kenntlichen Ausdünstungen (Armeleutegeruch), welche durch das enge Zusammenwohnen unreinlicher Menschen in einem kleinen, schlecht ventilierten Raume hervorgebracht werden, eine besondere Bedeutung für die Auslösung der Tetanie.

Ein besonderer Einfluß auf das Vorkommen der infantilen Tetanie wurde der Nahrung und dem Ernährungszustand zugeschrieben. Tatsache ist, daß Brustkinder viel seltener als künstlich ernährte von der Tetanie befallen werden und daß durch Kuhmilch, wie *Finkelstein* zuerst gezeigt hat, nicht nur die Erregbarkeit der Nerven gesteigert, sondern an tetaniekranken Kindern eine Steigerung der Krämpfe hervorgerufen wird, während Hungerdiät, Mehlahrung oder Frauenmilch die Symptome bessern und die elektrische Erregbarkeit herabsetzen. Doch scheint der Einfluß der Kuhmilchnahrung auf die Entstehung der infantilen Tetanie nach *Escherich* unsicher. Insbesondere verweist er darauf, daß bei künstlich ernährten Kindern noch andere Faktoren mitwirken, wie die ungünstigen häuslichen und wirtschaftlichen Verhältnisse, insbesondere die habituelle Überfütterung, der sicherlich ein die Auslösung der Tetanie begünstigender Einfluß zugeschrieben werden muß. Nach den Anschauungen der Breslauer Schule soll die übermäßige Zufuhr von Kohlehydraten, insbesondere die einseitige Mehlahrung die Entstehung von tetanoiden Krämpfen begünstigen. Neuestens zeigt *Bossert* an der Breslauer Kinderklinik, daß die Eiermehlbreinahrung bei spasmophilen Kindern Ödeme und auch Karpopedalspasmen hervorruft.

Über den Einfluß von alimentären und pharmakologischen Faktoren auf den Verlauf der Spasmophilie liegt aus der neueren Zeit eine reiche Literatur vor, u. a. experimentelle Untersuchungen an spasmophilen Kindern mit Kuhmilchmolke und ihren Salzen von *Wernstedt*, die hier naturgemäß nicht näher berücksichtigt werden können. Die Versuche von *Moll* an jungen Kaninchen zeigen, daß die Fütterung mit Kuhmilch neben anderen Störungen (großer Bauch, struppiges Fell, Zurückbleiben im Wachstum) eine gesteigerte Nervenerregbarkeit zur Folge hat und daß alle diese Erscheinungen durch Darreichung von Grünfutter neben der Milchkost beseitigt werden können. *A. Fuchs* hält die Spasmophilie, insofern es sich um Tetanie handelt, für Secalewirkung, wobei er sich auf Versuche stützt, aus welchen hervorging, daß Secaleelemente (richtiger Stoffe) in die Milch übergehen, ohne daß die Milchspenderin Ergotismus hat. Hier sei jedoch ausdrücklich bemerkt, daß das Fazialisphänomen,

welches als ein Zeichen der Spasmophilie (für das Säuglingsalter vielfach sogar als das pathognomonische) angesehen wird, doch nur bei Vorhandensein noch anderer Zeichen auf eine latente Tetanie mit Sicherheit schließen läßt (*Blühdorn*). Das Fazialisphänomen selbst wird nur als Symptom einer funktionellen Minderwertigkeit des Nervensystems, der Neuropathie, angesprochen [*Kleinschmidt (b)*, *Rödel*].

*Stheemann (b)* betrachtet als Spasmophilie befördernde oder bevorzugende Konstitutionsanomalien: 1. Verdauungsstörungen, mangelhaften Ernährungszustand und andere Dystrophien, 2. Reiz- und Schwächezustände im Gebiete des vasomotorischen und vegetativen Nervensystems und 3. Reiz- und Schwächezustände der höheren Neurone. Er sieht das Zusammenvorkommen der Symptome von *Chvostek* und *Erb* als Folgen der Verminderung des Kalkgehaltes des Blutes und der Gewebe, demnach als kalzipriva Stigmen an, die bei der parathyreoidealen Tetanie häufig vorkommen, doch für diese Erkrankung nicht als pathognomonische betrachtet werden können.

Die Beziehungen der Tetanie, bzw. Spasmophilie zum Kalkstoffwechsel sollen späterhin noch erörtert werden. Hier wäre nur auf den Zusammenhang der Tetanie mit der wichtigsten Störung des intermediären Kalkstoffwechsels im Kindesalter, der Rachitis, hinzuweisen. Zunächst besteht eine auffällige Übereinstimmung der Tetanie mit dem Verhalten der Rachitis sowohl bezüglich des Lebensalters als auch der begünstigenden Wirkung der kühlen Jahreszeit, der unhygienischen Wohnung und der hereditären Belastung. Klinisch findet man in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von infantiler Tetanie gleichzeitig rachitische Veränderungen. *Kassowitz* betrachtete, obwohl nur bei 4% seiner Rachitisfälle eine manifeste oder latente Tetanie nachgewiesen werden konnte, die Gesamtheit der tetanoiden Symptome als rachitische, als nervöse Teilerscheinung dieser weitverbreiteten Krankheit und berief sich insbesondere auf die günstige Beeinflussung, welche der Phosphor in medikamentösen Dosen sowohl auf die Rachitis, als auch auf die nervösen Erscheinungen rachitischer Kinder ausübt. Wenn auch diese Auffassung von klinischer Seite mit zahlreichen zutreffenden Gründen zurückgewiesen wurde — sie wird von *Iwamura* für die Verhältnisse in Japan wieder vertreten —, muß doch auf Grund der experimentellen Erfahrungen über den Einfluß der Epithelkörperchen auf das Knochenwachstum und der Epithelkörperbefunde bei spontaner Rachitis der Ratten die Möglichkeit zugegeben werden, daß zwischen infantiler Tetanie und Rachitis ein tieferer pathogenetischer Zusammenhang besteht.

Neuestens zeigt *C. Ritter (b)* (im Institute *Aschoff's*), daß bei rachitischen Kindern Veränderungen in den Epithelkörperchen anzutreffen sind. An Stelle der hellen Hauptzellen, wie man sie bei Kindern im ersten Lebensjahre antrifft, durchwegs dunklere Hauptzellen, stärker entwickeltes Bindegewebe, fast stets eine stärkere Hyperämie, zuweilen auch mit Ödem verbunden, kennzeichnen die Epithelkörperchen bei der Rachitis; bei

schwerer und lang dauernder Erkrankung wurde auch eine erhebliche Vergrößerung dieser Organe gefunden. Zur Beleuchtung der Beziehungen zwischen Rachitis und Tetanie sei hier die von Miss *Ferguson* in Glasgow erhobene Statistik (mitgeteilt von *N. Paton* und *Findlay*) angeführt. Von 466 derselben sozialen Klasse angehörigen Kindern waren

ohne Rachitis . . . . .	135	und hatten Tetanie	0%
mit stationärer Rachitis	66	hievon 9 vorangegangene	Tetanie 33%
		13 nachweisbare	
mit leichter Rachitis . . . . .	113	" 18 vorangegangene	" 41%
		28 nachweisbare	
mit schwerer Rachitis	152	" 19 vorangegangene	" 48%
		54 nachweisbare	

*Oliver* fand unter 11.000 untersuchten Kindern 1766 rachitische und von diesen zeigten 540 Tetanieerscheinungen.

Von *Aschenheim (b)* wird die enge Verwandtschaft zwischen Rachitis, Osteomalazie und Spasmophilie, die Gemeinsamkeit in der Störung des Kalkstoffwechsels betont und als einheitliche Ursache eine Gleichgewichtsstörung in der Funktion der den Salzstoffwechsel regulierenden endokrinen Drüsen angesehen. Für die Osteomalazie sollten die Keimdrüsen, für die Rachitis die Thymus, für die Spasmophilie die Epithelkörperchen im Vordergrunde stehen. In Bezug auf die Osteomalazie habe ich bereits früher die polyglanduläre Genese vertreten.

Aus dem Vorangehenden geht wohl überzeugend hervor, daß die einheitliche pathogenetische Auffassung aller Tetanieformen des Menschen, die parathyreoideale Genese, als sichergestellt angesehen werden kann, eine Anschauung, die heute von allen maßgebenden Klinikern vertreten wird. <sup>1)</sup> Was noch dringend einer Aufklärung bedarf, ist die Ätiologie,

<sup>1)</sup> *Bolten (c)* erhebt gegen die einheitliche Parathyreogenese aller Tetanieformen Einwände, mit denen wir uns hier naturgemäß nicht ausführlich beschäftigen können. Unverständlich ist es mir jedoch, wenn *Bolten* sagt, ich hätte für die einheitliche Pathogenese „keine Spur eines Beweises“ beigebracht. Dieses ganze Kapitel bildet die Widerlegung dieser Behauptung. Bei jeder einzelnen Tetanieform wurden die Symptomatologie, der Verlauf und vor allem die pathologisch-anatomischen Befunde eingehend analysiert und auf ihre Brauchbarkeit für die parathyreogene Theorie kritisch gewertet. Seit dem Erscheinen der 2. Auflage, auf welche sich *Bolten* bezieht, haben neue anatomische Befunde unserer Auffassung weitere Stützen verliehen. Dies gilt besonders für die Maternitäts- und Magentetanie. Die Zahl der beweisenden morphologischen Befunde ist zwar meines Erachtens hinreichend, doch — dies sei zugegeben — keineswegs imposant. Es liegt dies einerseits daran, daß zu wenig Fälle zur Sektion gelangen, andererseits darf man wohl auch nicht vergessen, daß die genauesten histologischen Untersuchungsmethoden bald an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit anlangen, wenn sie über Funktionsstörungen Aufschluß geben sollen. Leugnet etwa *Bolten* die Existenz „von Funktionsstörungen ohne anatomischen Befund“? Seine Auffassung „die Tetanie ist eine Intoxikation eines bestimmten Teiles des Zentralnervensystems“ entspricht der unsrigen vollständig. Wir beschäftigen uns mit der Lokalisation der Erkrankung im Zentralnervensystem in einem eigenen Kapitel, allerdings nicht nur auf Grund der gewiß berücksichtigungswerten histologischen Befunde (und ohne Bezugnahme auf die etwas rätselhafte Affinität des zentralen Nervensystems für zahlreiche Gifte),

das ursächliche Moment, welches bei den einzelnen Tetanieformen zur Schädigung der Epithelkörperchen und Herabsetzung ihrer funktionellen Leistungsfähigkeit führt.

Ausgehend von der ätiologischen Bedeutung des Mutterkorns für die Genese der epidemischen Tetanie, habe ich in den früheren Auflagen die Frage nach der einheitlichen Ätiologie aller Formen der menschlichen Tetanie als diskutabel hingestellt, von dem Gesichtspunkte aus, daß in den Aminobasen, die als Eiweißabbauprodukte im Organismus vorkommen oder unter besonderen Bedingungen in vermehrter Menge entstehen können, das gemeinsame toxische Agens aller Tetanieformen, das postulierte Tetaniegift erblickt werden könnte. Wie die neueren Forschungsergebnisse, über welche in einem späteren Kapitel ausführlich berichtet werden soll, überzeugend dartun, gehört die tetanigene Substanz tatsächlich in die Gruppe jener mit dem Eiweiß und den Eiweißbausteinen in engem Zusammenhang stehenden intermediären Produkte, die man als proteinogene oder nach *Guggenheim* als biogene Amine bezeichnet. Die pathogenetische Identität der verschiedenen Tetanieformen und die Zugehörigkeit mancher verwandten neuromuskulären Reizerscheinungen erscheint zum Teil bereits bewiesen und ist nunmehr auch noch einer näheren Prüfung auf chemischem Wege zugänglich.

#### Andere parathyreogen aufgefaßte Krankheitsbilder beim Menschen.

*H. Lundborg* (*b, c*) (1904) war der Erste, welcher unter Zugrundelegung der Angaben von *Vassale* und *Generalì*, *Biedl*, *Jeandelize* über die Tetania parathyreopriva bei Tieren nicht nur die menschliche Tetanie, sondern auch eine Reihe anderer unter der Bezeichnung der motorischen Neurosen zusammengefaßter Erkrankungen mit den Epithelkörpern in pathogenetische Beziehung brachte. Nach seiner Hypothese wären die familiär vorkommende **Myotonia congenita** (*Thomsensche Krankheit*), die **Myoklonie** und die **Paralysis agitans** (*Parkinsonsche Krankheit*) als chronische progressive Krankheitszustände aufzufassen, welche durch **Hypoparathyreoidismus** bedingt sind.

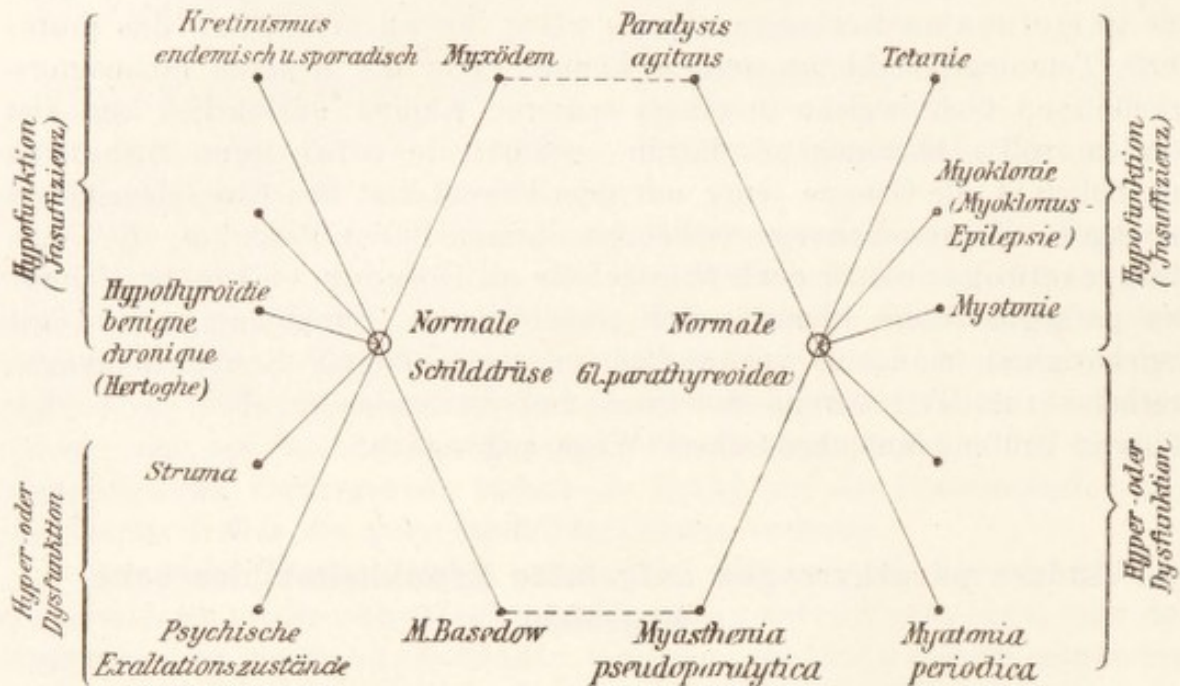
Auf der anderen Seite wären in der **Myatonia periodica** und in der **Myasthenia gravis pseudoparalytica** (*Jolly*) oder **Paralysis mya-**

---

sondern vor allem auf der Basis experimenteller Untersuchungen. *Bolten* will nur einen Teil der Tetaniefälle auf Parathyreoideaschädigungen zurückführen, so die postoperative und auch noch die Kindertetanie, wir meinen, daß die symptomatischen, funktionellen und anatomischen Identitäten aller Tetanieformen hinreichend sind, um trotz mancher Differenzen in Ablauf und Prognose den Versuch unternehmen zu können, die pathogenetische Identität aller Tetanieformen zu behaupten und zu beweisen. Die Funktionsstörungen im Zentralnervensystem bei der Tetanie entstehen auf dem Umwege einer Störung der Epithelkörperfunktion.



**sthenica** (*Oppenheim*) Krankheiten zu erblicken, welche im Gegensatz zur Paralysis agitans stehen und in Analogie mit dem Morbus Basedow auf einer **Hyper- oder Dysfunktion** der Glandulae parathyreoideae beruhen sollen. *Lundborg* faßt die Epithelkörperchen als ein regulatorisches Organ auf, das die Aufgabe hat, eine ungestörte neuromuskuläre Tätigkeit zustande zu bringen. Seine Hypothese wird durch folgendes Schema, in welchem auch die parallelen thyreogenen Krankheitszustände eingetragen sind, verdeutlicht:



Für die **Paralysis agitans** ist die hypoparathyreoideale Genese auch von *Berkeley* (1905) auf Grund der günstigen therapeutischen Wirkung der Epithelkörpermedikation bei dieser Krankheit angenommen worden. Die anatomische Untersuchung der Epithelkörperchen ergab zum Teil negative Befunde (*Erdheim, R. L. Thompson*), zum Teil als pathologisch anzusehende Veränderungen (*Camp, Berkeley*). *Alquier (c)* fand in einem Falle von *Parkinsonscher* Krankheit in den Epithelkörperchen eine Zwischenstufe zwischen Hypertrophie mit reichlicher Kolloidbildung und atrophischem Aussehen, in zwei anderen Fällen Atrophie der Epithelkörperchen mit zahlreichen Fetttröpfchen in den Zellen, in einem vierten Falle Vakuolisierung der Zellen und starke Eosinophilie. *Roussy* und *Clunet (b, c)* fanden in vier klinisch ganz sicheren Fällen von *Paralysis agitans* eine erhebliche Vergrößerung der Parathyreoideae. Eine derartige Vergrößerung konnten sie bei 100 daraufhin untersuchten Leichen niemals auch nur annähernd sehen. Histologisch zeigte sich in den vergrößerten Epithelkörpern eine einfache Hyperplasie mit viel Kolloid und einer großen Anzahl von azidophilen Zellen (angeblich auch Übergänge von Hauptzellen zu eosinophilen Zellen). Gestützt auf die Anschauung von *Pepere*, daß die eosinophilen Zellen die sezernierenden Elemente und das Kolloid das

spezifische Sekretionsprodukt der Epithelkörperchen sei, sehen *Roussy* und *Clunet* ihren Befund als Beweis einer Hyperfunktion der Epithelkörperchen an, wobei sie die Frage offen lassen, ob die Paralysis agitans eine Ursache oder Folge der Hyperparathyreosis ist. Möglicherweise sind die Krankheit und die Hyperplasie der Epithelkörperchen nur Teilsymptome der unbekannteren Ursache des Prozesses. Auch *Gjestland* fand in einem Falle von Paralysis agitans bei einem 75jährigen Manne eine auffallende Vergrößerung, eine echte Hyperplasie der Beischilddrüsen.

Die Befunde von *Roussy* und *Clunet* können jedoch nicht als beweisend für ihre Auffassung betrachtet werden, denn es handelte sich in diesen Fällen um Greise mit gewissermaßen physiologischer Volumszunahme der Epithelkörperchen und Vermehrung der eosinophilen Zellen. *Haberfeld (d)* sowie *Marañon (d, i)* betonen, daß die Epithelkörperchen bei Morbus Parkinsonii keinerlei Veränderungen aufweisen, die im Sinne einer Hyper- oder Hypofunktion gedeutet werden könnten. Zur gleichen Schlußfolgerung gelangt *Blüwstein* auf Grund von drei, neuestens *Koopmann* von sechs untersuchten Fällen. *Greenwald (e)* bestreitet die parathyreogene Natur der Paralysis agitans, da er die postulierte Phosphorvermehrung im Blute nicht antreffen konnte.

Für einen Zusammenhang zwischen Paralysis agitans und dem Schilddrüsenapparate wird ferner die vereinzelt beobachtete Kombination von Myxödem, Morbus Basedowii und Paralysis agitans angeführt.

Endlich werden auch die Erfahrungen der Organotherapie als Beweismomente herangezogen. Wie schwierig es ist, aus der Epithelkörperchenmedikation Schlüsse auf die Pathogenese zu ziehen, erhellt daraus, daß *Roussy* und *Clunet* durch Verabreichung von Parathyreoidea-präparaten einen direkt ungünstigen, ja unheilvollen Einfluß auf die Erkrankung feststellen konnten, während *Berkeley (b)* zunächst über mehr als 60, dann über 100 Fälle berichtete, von welchen 65—80% durch die ständige stomachale Zufuhr von Epithelkörperchenpräparaten (Parathyreo-Nucleoproteid von *Beebe*) eine auffallende Besserung aufwiesen. *Berkeley* betrachtet auf Grund dieser günstigen Erfolge, die er geradezu jenen der Schilddrüsentherapie bei Myxödem an die Seite stellt, die hypoparathyreoideale Genese der Paralysis agitans als feststehend. Sein neuer Bericht aus dem Jahre 1916 (*c*) über den Effekt der Parathyreoideamedikation, die monate-, selbst jahrelang fortgesetzt wurde, lautet nicht minder günstig.

Dieser Auffassung schließt sich *Schiötz (a, b)* an und gelangt zu dem Schlusse, daß „wie im Säuglingsalter die gewissermaßen normale Spasmophilie sich in outrierter Form als Tetanie äußert, so äußert sich die auch recht normale senile Spasmophilie (Tremor senilis, Altersrigidität) in outrierter Form als *Parkinsonsche* Krankheit. Das Gemeinschaftliche beider spasmophilen Epochen ist die mangelhafte Geschlechtsfunktion“.

In einem Falle schwerster Paralysis agitans mit besonders ausgesprochener Starre konnte ich mich von der wohltuenden Wirkung an-

haltender Parathyreoidzufuhr (Parke Davis-Tabletten) selbst überzeugen. Die Beobachtung *Berkeleys*, daß das Schilddrüsensekret (z. B. Massage des Halses) die *Parkinson*-Kranken ungünstig beeinflußt, konnte ich in einem Fall bestätigt finden, wo minime Schilddrüsenmengen (0,1 Trockensubstanz) bereits eine beträchtliche Verstärkung des Zitterns erzeugten.

In einer sehr lesenswerten Monographie erörtert *Pelnař* (a) die verschiedenen Erscheinungsformen und die Pathogenese des Zitterns. Das senile Zittern zeigt im ganzen eine große Ähnlichkeit mit dem Zittern bei der *Parkinson*-schen Krankheit, unterscheidet sich jedoch von diesem dadurch, daß es nur an die intendierte Innervation gebunden ist; seine Amplitude wächst mit der Intention, während der Tonus des untätigen Muskels nicht gestört ist. Die hauptsächlichste Differenz gegenüber der *Parkinson*-Krankheit ist der Mangel der Rigidität und deren Folgen.

Auf Grund der Analyse der Muskelbeweglichkeit gelangt *Pelnař* zu dem Schlusse, daß sowohl beim senilen als auch beim *Parkinson*-zittern eine verminderte Erregbarkeit des Muskelsarkoplasmas und dadurch eine verlängerte Latenzdauer angenommen werden muß. Beim *Parkinson* besteht aber überdies ein myasthenischer Charakter der Muskeltätigkeit, welcher in der ersten Zeit auf einer leichten Ermüdbarkeit in der anisotropen Substanz, später im Stadium der Rigidität auch auf einer solchen des Sarkoplasmas beruht. Im Sarkoplasma findet eine eigentümliche Modifikation statt, die sich durch eine Disposition zur Rigidität und rhythmischen Funktion und durch den Mangel tonischer Kontraktionen äußert. Diese Veränderungen sind der Ausdruck einer endogenen Toxikose oder chronischen Dystrophie, welche durch eine Funktionsverminderung endokriner Drüsen, speziell der Thyreoidea und des Adrenalsystems, wahrscheinlich aber auch noch anderer, wie des Interrenalsystems und vielleicht auch der Glandulae parathyreoideae entstehen. Nach *Pelnař* ist die *Parkinson*-Krankheit nicht eine bloß parathyreoideale, sondern eine pluriglanduläre Insuffizienz.

Die Pathogenese der *Parkinson*-Symptome, u. zw. nicht nur die Entstehung des Zitterns und der eigenartigen Rigidität, sondern vor allem der zwischen diesen beiden Erscheinungen bestehende Zusammenhang bedarf angesichts der neuen Erkenntnisse und Auffassungen über den Tonus der Willkürmuskeln dringend einer Neubearbeitung. Hier sei nur auf einige der Klärung besonders bedürftige Punkte hingewiesen.

Die Rigidität und auch das Zittern verschwinden, wie ich aus eigener Erfahrung weiß, im Schlafe. Nach *Buia* und *Cioc* (Klinik *Marinescu*) werden beide durch fieberhafte Erkrankungen und künstlich erzeugtes Fieber, sowie durch Lumbalanästhesie mit Stovain zum Verschwinden gebracht. Hieraus kann wohl auf eine Beteiligung des Zentralnervensystems geschlossen werden. Zu der gleichen Schlußfolgerung gelangt *E. Frank* (i) auf Grund der Ähnlichkeit der Muskelstarre und der *Flexibilitas cerea* bei der *Paralysis agitans* mit der Enthirnungsstarre (*decerebrate rigidity*) und des plastischen Tonus von *Sherrington*. Er meint, daß dieser

Zustand auch beim Menschen durch Lösung von Beziehungen zwischen Vorder- und Mittelhirn, nämlich durch Zerstörung des Linsenkerns, bzw. von Bahnen, die vom Linsenkern ins Mittelhirn einstrahlen, herbeigeführt wird. Veränderungen in den Stammganglien bei der *Paralysis agitans* sind von *F. H. Lewy* anatomisch einwandfrei nachgewiesen worden.

Andererseits hebt *Frank* die große Ähnlichkeit zwischen einer durch Physostigmin erzeugten parasymphathischen Erregung und dem klinischen Bilde der *Parkinsonschen* Krankheit hervor und stellt insbesondere die Aufhebung des Tremors und der Muskelsteifigkeit in beiden Fällen durch Skopolamin, bzw. Atropin als Beweismoment in den Vordergrund.

Da das Physostigmin faszikuläre Zuckungen sicherlich durch eine Erregung peripherer Apparate erzeugt, ist bei der hervorgehobenen Gleichheit das *Parkinson-Zittern* doch nur als peripher entstanden aufzufassen. Diese periphere Erregung soll aber in beiden Fällen nicht die motorische Nervenendigung, sondern das Muskelsarkoplasma, „den in jedem quer-gestreiften Muskel verborgenen glatten Muskel“ betreffen. Das Zucken und der Tremor sind Aktionen des Fibrillenapparates, die aber auf dem Umwege der Sarkoplasmaalteration hervorgerufen werden. An das Sarkoplasma ist die tonische Funktion geknüpft und sie steht nach *Frank* unter dem Einflusse des parasymphathischen Nervensystems. Die parasymphathischen Muskeltonusnerven verlaufen durch die hinteren Wurzeln; die Rigidität bei der *Paralysis agitans* wie bei der Enthirnungsstarre machen sofort völliger Erschlaffung Platz, wenn die hinteren Wurzeln durchschnitten oder durch Lumbalanästhesie temporär außer Funktion gesetzt oder wenn die afferenten Muskelnerven durch eine intramuskuläre Injektion von kleinen, die Motilität intakt lassenden Novokainmengen gelähmt werden. Für seine Anschauung, daß die vom Hirnstamm kontinuierlich zufließenden Erregungen, welche die Rigidität und Stellungsfixation bei der *Parkinsonschen* Krankheit hervorrufen, ihren Weg nicht durch den motorischen Nerven nehmen, führt *Frank* folgende Beobachtung an. Nach lumbaler Anästhesierung war bei einem Kranken mit schwerster *Paralysis agitans* zunächst totale motorische Lähmung und völlige Erschlaffung der unteren Extremitäten eingetreten; nach einigen Stunden hatte sich eine sehr erhebliche Rigidität wieder eingestellt, während die willkürliche motorische Innervation noch vollständig aufgehoben war.

Von einer eingehenderen Kritik und den gegen die Anschauungen *Franks* bereits vorgebrachten Einwänden abgesehen soll hier nur darauf verwiesen werden, daß Zittern und faszikuläre Zuckungen einerseits und gesteigerter Muskeltonus andererseits keineswegs zusammengehörig und an dasselbe Substrat gebunden sein dürften. Zittern der verschiedensten Art (auch beim *Parkinson*) beobachtet man zumeist bei Zuständen von herabgesetztem Muskeltonus. Wir konnten beim Zittern von verschiedener Amplitude und verschiedenem Rhythmus den für die Willkürbewegung und den reflektorischen Tetanus charakteristischen *Piper*-Rhythmus von zirka 50 Erregungen beobachten.

Die sehr geistreichen und ansprechenden *Frankschen* Anschauungen bedürfen noch einer gründlichen experimentell-physiologischen Durcharbeitung, ehe man sie für pathogenetische Erklärung neuropathologischer Symptomenkomplexe verwenden kann.

Für einen Zusammenhang der **Myotonie** mit einer Störung der Epithelkörperchen führt *v. Orzechowski (a)* zwei eigene Fälle von Tetanie mit myotonischen Symptomen und 23 Beobachtungen aus der Literatur über die Kombination von myotonischen Störungen mit Tetanie an. Seither beschrieben *Flatau* und *Sterling* einen neueren Fall. Nach *Orzechowski* würde dem ganzen Symptomenkomplex ein Hypo- und Dysparathyreoidismus zugrunde liegen. Er betont auch, daß die Kombination von Myotonie und Tetanie sehr zugunsten einer parathyreoidealen Genese der angeborenen *Thomsenschen* Myotonie spricht. Als bemerkenswert ist hervorzuheben eine eigene Beobachtung, bei welcher die Myotonie mit Hodenatrophie und Haarverlust kombiniert war.

Die *Lundborgsche* Hypothese, daß die Myotonie eine benigne chronische Hyperparathyreose sei, wurde von *H. Curschmann (e)* unter Hinweis auf das häufige Vorkommen einer frühzeitigen Katarakt zusammen mit dem *Chvostekschen* Symptom als plausibel angesehen, später aber fallen gelassen mit den Worten: „Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion oder ihrer Nerven sind für die Entstehung des Leidens nicht bedeutsam“.

Neuestens stellt wieder *O. Naegeli (b)* die Störungen innersekretorischer Organe als die wichtigsten Veränderungen bei dieser Krankheit hin. Er rechnet zu diesen als besonders bedeutsam die in allen seinen 22 Fällen vorhandene praemature Katarakt, dann die Häufigkeit hochgradiger Hodenatrophie und des Hypogenitalismus beim Weibe. Vielfach ist das *Chvosteksche* Phänomen anzutreffen. Struma oder das Fehlen einer palpablen Schilddrüse ist so häufig, daß schwere Thyreoidea-Veränderungen angenommen werden müssen, zumal der ganze psychische Zustand dem Hypothyreoidismus nahesteht. Hautveränderungen, Akrozyanose und die frühe und starke Atherosklerose dürften auf endokrinen Störungen beruhen. *Naegeli* gelangt zu dem Schlusse, daß die atrophische Muskeldystrophie gänzlich aus der Gruppe der Muskelerkrankungen auszuschneiden und in die innersekretorischen Erkrankungen einzugliedern ist; sie stellt eine scharf umschriebene pluriglanduläre Erkrankung mit ausgesprochener Vererbung dar.

Mit den parathyreogenen Krankheitsbildern werden auf Grund der später zu erwähnenden Untersuchungen von *A. Fuchs* manche **Chorea**-formen, wie die *Chorea minor* und *Chorea gravidarum* mit ihren neuromuskulären Reizerscheinungen, den durch psychische Einwirkungen beeinflussbaren eigenartigen Bewegungen in Beziehung zu setzen sein. Das gemeinsame pathogenetische Agens werden wir in den Guanidinkörpern kennen lernen.

Von pathologisch-anatomischen Befunden sei erwähnt, daß *Haberfeld (d)* in einem Falle von frischer *Chorea minor* bei einem 88jährigen Manne eine frische Blutung in das linke untere Epithelkörperchen und bei einem

9jährigen Mädchen mit Chorea minor hochgradige Stauung in den Gefäßen der Epithelkörperchen beschreibt und auf den möglichen Zusammenhang zwischen Chorea und Epithelkörperchenläsionen hinweist. *Rémond* und *Roger Sauvage (b)* sind der Ansicht, daß bei der Chorea Schilddrüse und Epithelkörperchen im Sinne einer Funktionsverminderung beteiligt sind. *Zibordi* fand in einem Fall von Chorea neben der kropfig entarteten Schilddrüse nur zwei Epithelkörperchen und auch diese sehr arm an oxyphilen Zellen.

Ich konnte in einem Falle von Chorea bei einem jungen Mädchen durch fortgesetzte Zufuhr von Parathyreoidextrakt eine überaus deutliche Besserung erzielen. Von Heilerfolgen mit Parathyreoidin Vassale berichtet *Meriggio*. *Haneborg* erörtert auf Grund von 69 Fällen die Pathogenese der Chorea minor und schreibt einer Insuffizienz der Thymusdrüse eine wichtige, ja entscheidende pathogenetische Bedeutung zu. Sein Hauptargument ist der überaus günstige therapeutische Effekt einer Thymusmedikation.

Bezüglich der **Myasthenia gravis** gelangte *Chvostek (e)* (1908) durch eingehende Analyse des Krankheitsbildes und nach Abweisung der Annahmen einer primär nervösen oder muskulären Entstehung dieser Krankheit zu dem Schlusse, daß die Myasthenie und Tetanie in den wesentlichen Punkten diametral entgegengesetzt sind. „Sie verhalten sich wie das Negativ zu dem Bilde“, doch weisen sie viele gemeinsame Züge auf, so daß ein gemeinsames ursächliches Moment nicht geleugnet werden kann. Nach *Chvostek* führt die Hypofunktion der Epithelkörper zur Tetanie, eine Hyper- oder Dysfunktion zur Myasthenie. Die Ursache dieser Funktionsstörungen kann in Veränderungen der Epithelkörper selbst oder in den ihre Funktion regulierenden Zentren oder Bahnen gelegen sein. Die bei der Myasthenie häufig vorkommende Thymuspersistenz, beziehungsweise Thymushyperplasie hat nach ihm keine pathogenetische Bedeutung, sondern beweist nur das Bestehen einer Konstitutionsanomalie, die das Manifestwerden von Erscheinungen der Funktionsstörung der Epithelkörperchen begünstigt.

Gegen die *Lundborg-Chvosteksche* Theorie wird von *Haberfeld* zunächst angeführt, daß schon vielfach Fälle von Hypertrophie der Epithelkörperchen und echte Tumoren (Adenome, Karzinome) bekannt geworden sind, bei denen niemals selbst die leichtesten myasthenischen Symptome wahrzunehmen waren. Andererseits ist eine langdauernde Hyperfunktion ohne histologisch nachweisbare Veränderungen kaum anzunehmen, während *Haberfeld* in zwei Fällen von Myasthenie anatomisch nicht den geringsten Anhaltspunkt für die Annahme einer Hyper- oder Dysfunktion der Epithelkörperchen finden konnte. Auch die experimentellen Erfahrungen lieferten bisher keine Stütze für diese Anschauung.

An meinen Hunden, welche sich nach der Einheilung von fremden Epithelkörperchen in der Milz, eine Zeit lang wenigstens, zweifellos im Zustand der Hyperparathyreosis befanden, konnte ich ebensowenig irgend welche Spuren der charakteristischen myasthenischen Reaktionen feststellen, wie *Bing* an den hyperparathyreotischen Ratten von *Iselin*. *Mar-*

*kelow (a, b, c)* gibt an, daß er bei Hunden durch Injektion von Parathyreoidextrakt (sowie nach Injektion von Pankreasextrakt und Kalziumlösungen) eine elektrische und ergographische myasthenische Reaktion der Muskeln erhielt. Bemerkenswert ist die von *Athanasiu* und *Marinesco (a, b)* an zwei Fällen von Myasthenie nachgewiesene Umkehr der plethysmographischen Kurve bei der Muskelkontraktion. Während in der Norm das Vorderarmplethysmogramm bei einer Kontraktion der Fingerbeuger ein Absinken als Ausdruck eines verminderten Blutdurchflusses aufweist, zeigt es bei dem Myastheniker einen Anstieg, eine Vasodilatation darstellend, die zentral oder peripher ausgelöst sein kann.

Nach *Hart (b)* ist ein abnormer Thymusbefund bei Myasthenie in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung. Zunächst kann man in der mangelhaften physiologischen Rückbildung und Persistenz des Organs ein anatomisches Merkmal pathologischer Konstitution erblicken. Eine persistente Thymus übt gewiß eine das physiologische Maß überschreitende, das endokrine System störende Wirkung aus. Sie neigt zur Hyperplasie und zeigt oft von vornherein einen hyperplastischen Charakter mit vielleicht auch qualitativ abnormer Funktion. In einem Falle von *Sauerbruch* wurde durch Exstirpation einer hyperplastischen Thymus die Myasthenie zur Heilung gebracht. Hier wäre zu erwähnen, daß auch Angaben über eine bessernde Wirkung der Thymusfütterung vorliegen. *Hart* glaubt, daß die intramuskulären Zellablagerungen bei der Myasthenie unmittelbar von der spezifischen Thymuswirkung abhängig sind. Sie tragen lymphozytären Charakter und sind auch dort, wo sie als Metastasen eines malignen Tumors aufgefaßt wurden, nur Ablagerungen der im Blute stark vermehrten Lymphozyten, die durch spezifische die Lymphozytenproduktion anregende Wirkung der Thymusdrüse entstanden sind.

In neuerer Zeit wird der Thymushyperplasie und insbesondere den von *Weigert* zuerst beschriebenen, aus Thymusgewebe bestehenden Muskelinfiltraten bei der Myasthenie eine größere Bedeutung zugeschrieben. Pathologische Veränderungen in der Thymus fand *Starr (a)* 28mal von 250 untersuchten Myastheniefällen. Wie *E. T. Bell* berichtet, sind in den seither publizierten sezierten Fällen 17mal Hyperplasie und 10mal Tumoren in der Thymusdrüse gefunden worden. Er selbst sah in einem Falle von Myasthenia gravis einen benignen Thymustumor, ein Thymom.

Die Erkrankung wird von manchen als eine polyglanduläre Störung (*Indemanns*) auf Grundlage einer angeborenen Schwäche des Nervensystems [*Massalongo (b)*] betrachtet.

Auf die Bedeutung genauerer Stoffwechseluntersuchungen für das Verständnis der bei der Myasthenie vorhandenen Blutdrüsenfunktionsanomalien weisen besonders *F. Froboese-Thiele* und *Leschcziner* anläßlich der Mitteilung eines Falles hin, in welchem die Myasthenie mit allgemein asthenischer Konstitution und einer Kohlehydratstoffwechselstörung vergesellschaftet war, die als Dyszooamylie auf eine Schwäche des Adrenalsystems und sekundäre Pankreasüberfunktion zurückgeführt wird.

Durch den Zusammenhang zwischen den Epithelkörperchen und dem Kalkstoffwechsel wurde die Aufmerksamkeit auf das Verhalten der Epithelkörperchen bei der **Osteomalazie** gelenkt. *Erdheim* erwähnte bereits 1906 (*g*) einen Osteomalaziefall, bei dem drei Epithelkörperchen auffallend vergrößert erschienen und berichtete 1907 (*h*) ausführlich über im ganzen 8 Fälle von Osteomalazie, von denen nur einer, der kurz dauerte und mit Phosphor behandelt war, einen negativen Epithelkörperchenbefund ergab, während die übrigen nachweisbare Veränderungen an diesen Organen zeigten. Diese bestanden teils in einer makroskopisch erkennbaren Volumsvergrößerung in 3 Fällen, einmal sogar Tumorbildung, teils in einer mikroskopisch nachweisbaren Hyperplasie und Hypertrophie, die sich auf ein oder auch mehrere Epithelkörperchen erstreckte. Auch in dem sonst normalen Gewebe fanden sich multiple Einlagerungen von jungen Wucherungsherden aus fettfreien, dicht geordneten Hauptzellen und reichlichen oxyphilen Zellen, die stellenweise an adenomatöse Bildungen erinnerten. Die Epithelkörperchenveränderungen fanden sich auch bei ausgesprochen seniler Osteomalazie, sowie bei Rachitis tarda oder der vor der Pubertät auftretenden juvenilen Osteomalazie, in einem Falle kombiniert mit multiplen Knochensarkomen. Auf Grund seiner Befunde kann *Erdheim* die Ursache der Osteomalazie nicht in einer Hyperfunktion der Epithelkörperchen suchen, meint vielmehr, daß die Hypertrophie der Epithelkörperchen nur eine Folge der Osteomalazie sei und als der Ausdruck der gesteigerten Inanspruchnahme der Epithelkörperchen durch die bei dieser Erkrankung produzierten Gifte aufzufassen wäre.

*Schmorl* fand in 4 untersuchten Fällen von Osteomalazie nur einen Epithelkörperchentumor, während er die Epithelkörperchen der 3 anderen Fälle als unverändert bezeichnet. *Strada (a)* untersuchte einen Fall von Osteomalazie und zwei Fälle seniler Osteoporose. In den zwei letzteren, von Osteomalazie freien Fällen waren die Epithelkörperchen unverändert, dagegen fand er im Falle von Osteomalazie das eine Epithelkörperchen beträchtlich vergrößert und hyperplastisch. Er schließt sich der Annahme von *Erdheim* über den Zusammenhang der Osteomalazie mit den Epithelkörperchen vollkommen an. *Th. Bauer* fand in einem Falle von Osteomalazie alle vier Epithelkörperchen verändert, im rechten oberen Epithelkörperchen ein Adenom, in den anderen hyperplastische herdweise Wucherungen.

*Hohlbaum* sah in einem Falle von Osteomalazie eines der 4 Epithelkörper vergrößert und mit Wucherungsherden.

*Schlagenhauser (a)* demonstrierte zwei Fälle von Parathyreoideatumoren bei Osteomalazie und befürwortet die operative Entfernung der hyperplastischen Epithelkörper. In der anschließenden Diskussion berichtete *Maresch* über die Obduktionsbefunde von 32 Fällen verschiedener malazischer Krankheiten des Skeletts. Zehn Fälle von seniler Osteomalazie zeigten mässige oder auch nur relative Vergrößerung der Epithelkörper. Ähnliche Befunde boten auch Fälle von hochgradiger seniler Knochenatrophie. Fünf Fälle von schwerer Ostitis deformans der Kalvaria und anderer Ske-



letteile, 2 Fälle von *Pagetscher* Erkrankung der Tibia und ein Fall von isolierter Erkrankung des rechten Os femoris zeigten keine Epithelkörper-tumoren, ebensowenig 2 Fälle von *Nanosomia* mit malazischer Knochen-erkrankung. Nur dreimal fanden sich Epithelkörper-tumoren von Mandel-bis Kastaniengröße in Fällen von schwerster typischer *Ostitis fibrosa* mit

Fig. 35.



Partie eines Epithelkörper-Adenoms bei Osteomalazie.  
Präp. von Prof. *Schlagenhauser*. Vergrößerung 160 : 1.

und ohne Malazie, einmal mit multiplen Zysten in verschiedenen Röhrenknochen.

Neuestens beschreibt *H. Johann* in einem Osteomalaziefalle eine 4.5 cm lange parathyreogene Neubildung an Stelle der linksseitigen Parathyreoidea.

In der Fig. 35 ist aus einem Präparate von Prof. *Schlagenhauser* eine Partie aus einem Epithelkörper-Adenom von einem Fall von Osteomalazie abgebildet.

*Todyo* untersuchte die Epithelkörperchen von 24 knochengesunden Leichen, von 11 Fällen seniler Osteoporose, von 7 Fällen von Osteomalazie und von einem Falle von *Ostitis deformans*. In 6 Fällen von Osteomalazie wurden hyperplastische Wucherungen in den Epithelkörperchen angetroffen, ebenso in dem einen Falle von *Ostitis deformans*. Von den 11 Fällen von seniler Osteoporose fanden sich nur in drei Fällen alle vier Epithelkörperchen frei von Wucherung, in den übrigen Fällen war eine solche teils in allen, teils in einzelnen Epithel-

körperchen zu sehen. Unter den 24 knochengesunden Fällen waren viermal Wucherungen zu konstatieren.

*Molineus* fand in drei Fällen von Osteomalazie mit multiplen braunen Tumoren im Skelettsystem eine recht beträchtliche Hyperplasie der kleinen Zellen und Wucherungsherde in den Epithelkörperchen.

*C. Ritter (b)* fand bei Osteomalazie und seniler Osteoporose einmal Wucherungsherde von eosinophilen Zellen, dreimal Zellen vom dunklen Hauptzelltypus, die er als beginnende Hyperplasie und Hyperfunktion der Epithelkörperchen deutet. *Thomas (j)* sah in 30 Fällen von Osteomalazie in Genf 6mal die Epithelkörperchen, 4mal die Nebennieren, einmal die Hypophyse vergrößert.

Obgleich, wie aus dem Angeführten erhellt, die Hyperplasie der Epithelkörperchen keinen durchaus regelmäßigen Befund bei der Osteomalazie darstellt und auch ein Parallelismus zwischen der Schwere der Erkrankung und den Parathyreoideaveränderungen vermißt wird, muß doch den Epithelkörperchen in der Pathogenese der Osteomalazie eine besondere Bedeutung zuerkannt werden. In diesem Sinne spricht nicht nur die wichtige Rolle der Epithelkörperchen im Kalkstoffwechsel im allgemeinen, sowie die histologischen Verwandtschaften zwischen Rachitis und Osteomalazie, sondern auch einmal die statistisch erhärtbare Beobachtung, daß die Osteomalazie relativ häufig ist in jenen Ländern, wo die Tetanie vorkommt, während sie z. B. in Frankreich ebenso selten beobachtet wird, wie die Tetanie, ferner das Zusammenvorkommen von Tetanie und Osteomalazie am selben Individuum, eine Erscheinung, von welcher bereits eine Reihe von Beobachtungen vorliegen (*Blažiček, Freund, Weber, Hecker, Krajewska, Müller, J. Bauer, Kahler* u. a.). *Thomas* weist neuestens auf die Häufigkeit der Osteomalazie bei Kröpfigen (unter 30 Osteomalazie 17mal Kropf) und in Kropfgegenden des Gebirges hin.

Die Rolle der übrigen Blutdrüsen bei der Osteomalazie wird an den betreffenden Stellen erörtert werden.

Für den Zusammenhang zwischen Epithelkörperchen und schweren Skelettveränderungen nichtosteomalazischer Natur ist anzuführen, daß *Askanazy* schon 1904 einen Fall von Ostitis deformans ohne osteoides Gewebe beschrieb, bei dem sich ein mit dem linken Schilddrüsenlappen verwachsener Tumor fand, der vermutungsweise auf ein Epithelkörperchen zurückgeführt wurde.

Über Epithelkörperveränderungen bei Ostitis deformans berichteten auch *Schmorl* und sein Schüler *Molineus, Maresch (c)*, so daß die Beteiligung dieser Blutdrüsen nicht allein bei den mit einer Hemmung der Kalkablagerung einhergehenden, sondern auch bei allen anderen Erkrankungen des Skeletts ins Auge gefaßt werden muß.

Neuestens findet *Tomaszewski (d)* in Fällen, wo Kalkablagerungen im Organismus an Stellen anzutreffen sind, wo sie normaler Weise nicht vorkommen, wie in der Wand der Arterien, in Lymphdrüsen, im Rippenknorpel und in tuberkulösen Herden, zugleich in den Epithelkörperchen Veränderungen, wie Vermehrung der oxyphilen Zellen, der Follikel und des Kolloids einzeln oder kombiniert, die er als Zeichen der funktionellen Mehrleistung der Beischilddrüsen betrachtet.

## Therapie der parathyreopriven Tetanie.

Durch die gesicherte Erkenntnis, daß die Tetanie eine Folge des Ausfalles der Epithelkörperfunktion ist, erscheint für eine therapeutische Beeinflussung dieser Erkrankung der Weg klar vorgezeichnet. Man muß bestrebt sein, dem Organismus das fehlende Gewebe funktionell zu ersetzen. Am einfachsten ist dies durch die **Organtransplantation** zu erreichen. Solche Versuche wurden zur Zeit, da die parathyreoprive Genese der Tetanie noch nicht bekannt war, mit der Überpflanzung der Schilddrüse ausgeführt. Allerdings waren die Versuchstiere solche, bei welchen nach unseren heutigen Kenntnissen mit der Schilddrüse zugleich die in ihr enthaltenen Epithelkörper implantiert worden sind.

Nachdem es *Schiff* schon 1884 gelungen war, schilddrüsenlose Hunde durch Implantation frischer Schilddrüsen in die Bauchhöhle längere Zeit am Leben zu erhalten, ist durch die Versuche *v. Eiselsbergs* (c) (1892) an Katzen der sichere Nachweis erbracht worden, daß die in die Bauchfaszie oder in das Peritoneum implantierte Schilddrüse einheilen und das Auftreten der Tetanie verhüten kann. Erst nach der Entfernung des eingehheilten Gewebes kam eine zum Tode führende Tetanie zum Ausbruch. Diese Versuche behalten ihre Beweiskraft, wenn wir auch heute in dem im Transplantat enthaltenen Epithelkörpergewebe den Heilfaktor erblicken.

*Enderlen*, welcher Transplantationen von Schilddrüsen in die Bauchhöhle von Hunden und Katzen ausführte, berücksichtigte bereits das Verhalten der Glandulae parathyreoideae und fand, daß die letzteren nach der Implantation in ihrer Struktur besser erhalten bleiben, als die Schilddrüse. Auch in zahlreichen neueren Versuchen, wo von Epithelkörperchentransplantationen gesprochen wird, handelt es sich vielfach um die Einpflanzung von Schilddrüsenstückchen mit den in ihnen enthaltenen Parathyreoiden.

Hier sei erwähnt, daß nach einer Beobachtung von *Th. Kocher* (A. k. Ch. 87) die Transplantation von reinem Schilddrüsen Gewebe in das Knochenmark der Tibia das Auftreten einer Tetanie nach der Thyreo-

parathyreoidektomie verhüten soll. Nach den Versuchen von *Thompson, Leighton* und *Swarts (b)*, die dann von *Morel (f)* bestätigt wurden, spielt bei dieser Tetaniehemmung nicht das transplantierte Schilddrüsengewebe, sondern die gesetzte Knochenläsion die entscheidende Rolle. Knochenläsionen der verschiedensten Art ohne Rücksicht auf Sitz und Schwere, das Einlegen einer Glasperle in die Tibiahöhle verhüten oder verhindern die akuten Tetaniesymptome der Parathyreoprivie, nicht aber die chronische Cachexie und das Zugrundegehen der Tiere. Nach *Gulekes (d)* Versuchen verhindert die Aufmeißelung der Tibia das Auftreten der Tetanie nach Thyreoparathyreoidektomie nicht, ändert auch nicht den Verlauf; die Transplantation von Schilddrüsengewebe ins Knochenmark beseitigt die Ausfallserscheinungen nicht.

Die alleinige Schilddrüsentransplantation wird bei der menschlichen Tetanie begreiflicherweise nicht mehr gemacht, doch berichten *Poggio*, sowie *Quarelli* über drei Fälle von chronischer Tetanie beim Menschen, bei welchen nach erfolgloser Behandlung mit Parathyreoidin die Transplantation eines größeren Stückes von Basedowstruma in die Bauchwand von überraschendem passagerem, in einem Falle sogar 9 Monate anhaltendem Erfolge in Bezug auf die Tetanie begleitet war.

Die isolierten Epithelkörper des Hundes und der Katze habe ich nach dem von *E. Payr* für die Schilddrüse angegebenen Verfahren in die Milz implantiert und gefunden, daß nach solchen gelungenen Autotransplantationen die Entfernung der Schilddrüse mit allen Epithelkörpern ohne weitere Folgen vertragen wird. Die manchmal auftretenden, schweren tetanischen Erscheinungen sind gewöhnlich vorübergehend.

Solche Tiere, die nunmehr ihre eigenen Epithelkörperchen in der Zahl von 2—4 in der Milz besaßen, blieben monatelang symptomlos. Sie zeigten nur eine zunehmende Abmagerung und Erscheinungen der Cachexia thyreopriva. Den Beweis, daß die Epithelkörperchen tatsächlich funktioniert haben, konnte ich in einem Falle dadurch erbringen, daß ein Hund, dem seine eigenen Epithelkörperchen in die Milz transplantiert wurden und der 4 Monate lang keine Erscheinungen der Tetanie aufwies, nach Exstirpation der Milz nach 24 Stunden schwere Tetanie bekam und an derselben zugrunde ging. Bei der histologischen Untersuchung wurden in der Milz zwei Epithelkörperchen mit gut erhaltener Struktur angetroffen. In mehreren Fällen konnten allerdings durch die Transplantation der Epithelkörperchen in die Milz keine Dauerresultate erzielt werden. Die Tiere gingen schließlich doch an Tetanie zugrunde und bei der Sektion fand man an den Implantationsstellen nur Narbengewebe, während die Epithelkörperchen anscheinend vollkommen resorbiert waren. In einigen Fällen gelang nicht nur die Autotransplantation, sondern auch die Homiotransplantation, indem Hunde, denen zunächst die Epithelkörperchen anderer Hunde in der Zahl von 2—4 in die Milz eingepflanzt und dann nach einigen Tagen die eigenen Schilddrüsenapparate total exstirpiert

wurden, nur vorübergehend leichte Tetaniesymptome zeigten und\* dann monatelang symptomlos blieben. Ein Dauerresultat war auch in diesen Fällen nicht zu erzielen.

*H. Pfeiffer* und *Mayer (a)* konnten in drei Versuchen an jungen Hunden zweimal Einheilung von Epithelkörperchen in eine Rektustasche erzielen und das Auftreten der Tetanie nach Exstirpation des übrigen Schilddrüsenapparates verhindern. Neuestens berichten *Farner* und *Klinger (a)* nur über eine vorübergehende Besserung der Tetanie nach Epithelkörperchenimplantation bei Katzen.

*Halsted (e)* referiert über eine Versuchsreihe von Auto- und Iso-(Homoio-)transplantationen von Epithelkörperchen an 60 Hunden. Als Einpflanzungsstätte benützte er die Schilddrüse, die Bauchmuskulatur und die Milz. Die Autotransplantation der Epithelkörperchen ist ihm in 61% jener Fälle gelungen, in welchen mehr als die Hälfte der normalen Epithelkörper entfernt wurde. Die Autotransplantation gelang aber nicht, wenn der gesetzte Defekt an eigenen Epithelkörperchen ein geringerer war. Nach diesen Erfahrungen bleibt somit transplantiertes Epithelkörpergewebe, wenn die eigenen Epithelkörper intakt sind, niemals erhalten. Bei der Transplantation von mehreren Epithelkörperchen bleibt immer nur eines intakt. Ein autotransplantiertes Epithelkörperchen ist völlig hinreichend, um die Tiere bei guter Gesundheit monate-, ja vielleicht jahrelang — in einem neueren Versuche von *Halsted (f)* 15 Monate lang — zu erhalten. Homoiotransplantation war in seinen Versuchen stets ergebnislos.

Mit seinen Erfahrungen stehen, wie *Halsted* hervorhebt, meine Versuchsergebnisse nicht in Übereinstimmung und er kann daher nicht recht glauben, daß mir 1. die Transplantation gelang, ohne daß vorher ein Defekt an eigenen Epithelkörpern gesetzt wurde; 2. daß in meinen Versuchen mehrere Epithelkörper eingeheilt sind und funktioniert haben und 3. daß meine Homoiotransplantationen gelungen sind.

Diesen Bemerkungen möchte ich nun Folgendes entgegenhalten: Bei den Autotransplantationen ist tatsächlich ein Mangel an funktionierendem Epithelkörpergewebe, wenigstens vorübergehend bis zum Zeitpunkte vorhanden gewesen, da das in die Milz eingepflanzte Gewebe an seinem neuen Standorte hinreichend vaskularisiert war. Auf Grund analoger Erfahrungen bei der Transplantation der Schilddrüse wird ohne weiteres zuzugeben sein, daß auch die Einheilung des Epithelkörperchengewebes rascher und besser vonstatten geht, wenn ein Defekt an Epithelkörperchen vorhanden ist. Ein völliger Mangel an Epithelkörperchen wird aber die Chancen der Einheilung wieder verschlechtern oder gar eine Einheilung von Epithelkörperchen vollkommen verhindern. Tatsächlich ist es bisher keinem Experimentator gelungen, die nach der totalen Parathyreoidektomie aufgetretene Tetanie durch Implantation von Epithelkörperchen zu heilen. Nach *Halsted* wäre dies allerdings dadurch zu erklären, daß die in solchen Fällen einzig in Betracht kommende Homoiotransplantation eo ipso niemals gelingt. Doch auch mit



Fig. 6.

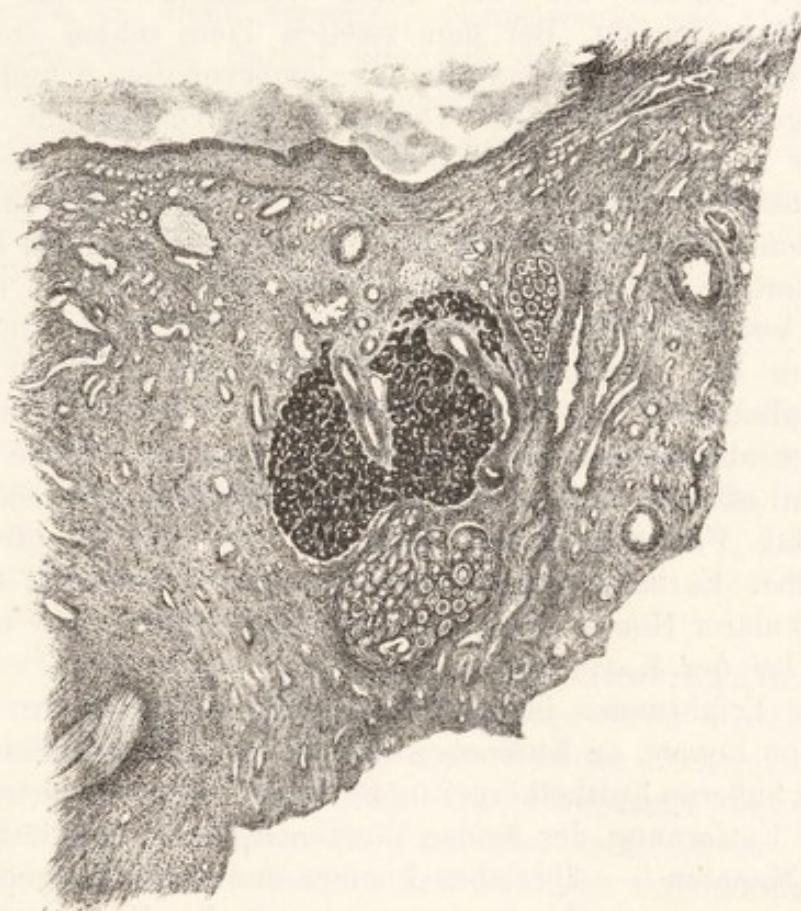


Fig. 7.



der autoplastischen Einheilung macht man sehr schlechte Erfahrungen, wenn man in der gleichen Sitzung alle vier Epithelkörper entfernt und sie an anderer Stelle zu reimplantieren versucht. Die Tiere gehen an akuter Tetanie zugrunde. Auch *Landois (c)* hebt neuerdings nochmals hervor, daß eine funktionstüchtige Einheilung nur dann gewährleistet wird, wenn der Organismus frei von Tetanie ist. Die Behauptung *Halsted's*, daß die Homoiotransplantation niemals gelingt und daß von mehreren transplantierten Epithelkörperchen stets nur eines einheilen kann, muß ich ent-

Fig. 36.



In die Bauchmuskulatur eingeheiltes Epithelkörperchen mit anliegendem Schilddrüsengewebe.  
Vergrößerung 22:1. Strukturbild siehe Fig. 6 der Farbtafel III.

schieden bestreiten, insbesondere dann, wenn wir unter Einheilung die hinreichende Funktion und die anatomische Integrität von beschränkter Dauer verstehen. Ich verfüge über mehrere Präparate von in die Milz und in die Bauchmuskeln implantierten „fremden“ Epithelkörperchen (Fig. 36; Partie aus demselben Präparate bei stärkerer Vergrößerung in Fig. 6 der Farbtafel III), welche während der Dauer von mehreren Wochen bis Monaten funktionstüchtig blieben und sich histologisch als normales Epithelkörperchengewebe mit Zeichen der Regression und zugleich lebhafter Proliferation präsentierten.



*Landois (b)* sah nach Autotransplantation der äußeren Epithelkörperchen in die Blutbahn der Vena jugularis, von wo sie auf embolischem Wege in die Lungenkapillaren gelangten und dort liegen blieben, in 7 von 11 Fällen nach Entfernung der inneren Epithelkörperchen die Tetanie ausbleiben. Die Einheilungsbedingungen in der Gefäßbahn sind übrigens keine besonders günstigen. *Joannovics (c)* konnte bei Katzen in 2 Fällen durch vorangegangene intravaskuläre Homoiotransplantation nach der totalen Thyreoparathyreoidektomie ein sicheres Funktionieren der transplantierten Drüsen, wenn auch von beschränkter Dauer beobachten. Das eine Tier ging in der sechsten Woche unter Krämpfen zugrunde, was für den Ausfall der bis dahin funktionierenden verpfropften Epithelkörperchen spricht. Bei dem zweiten Tiere schloß sich trotz der intravaskulären Homoiotransplantation von embryonalem Schilddrüsen- und Parathyreoidgewebe an die totale Thyreoparathyreoidektomie eine Periode leichter, aber vorübergehender Tetanie an, über welche die Medikation von Schilddrüsentabletten soweit hinweghalf, daß sechs Tage nach der Transplantation die Krämpfe sistierten und nun das Tier sich drei Wochen lang völlig normal verhielt. Während dieser Zeit war also das Homoiotransplantat von Schilddrüsen- und Parathyreoidgewebe imstande, die volle Funktion der normalen Drüsen zu übernehmen. Doch war dieses günstige Resultat kein dauerndes, denn bereits in der fünften Woche begann das Tier abzumagern und ging in der siebenten Woche kachektisch zugrunde, weil offenbar in diesem Falle das Schilddrüsen- und Parathyreoidgewebe des Transplantates seine Funktion früher einstellte als das verpfropfte Parathyreoidgewebe. Es beweisen demnach diese zwei Versuche die Möglichkeit intravaskulärer Homoiotransplantation von Schilddrüsen- und Parathyreoidgewebe bei der Katze.

Analoge Erfahrungen liegen bei anderen Tierarten vor.

*Walbaum* konnte an Kaninchen feststellen, daß die Tiere nach Einpflanzung der äußeren Epithelkörper in die Magenserosa die gleichzeitige oder nachträgliche Entfernung der beiden inneren Epithelkörper längere Zeit — bis zu 5—9 Monaten — überleben können und keine Tetanie, wohl aber Wachstumshemmung, trophische Störungen an der Haut und starke Abmagerung zeigen, welche schließlich zum Tode führen. Die Pflänzlinge behalten innerhalb einer gewissen Zeit gewöhnlich ihre normale histologische Beschaffenheit und weisen nur ganz geringfügige Veränderungen auf.

*Camus (b)* fand, daß beim Kaninchen Epithelkörper, welche in das Ohr verpflanzt wurden, dann stets atrophierten, wenn noch funktionierendes Gewebe gleicher Art in genügender Menge vorhanden war.

*Cristiani*, der schon seit Beginn der neunziger Jahre viele Hunderte von greffes thyroïdiennes und parathyroïdiennes an Ratten ausgeführt hatte, weist nach, daß die implantierten Epithelkörper nach einer leichten zentralen Nekrose, an deren Stelle alsbald normales Gewebe tritt, ihre Struktur unverändert beibehalten und bei Ratten nach 2, bei Katzen sogar nach 5 Jahren fast unverändert angetroffen werden können.

*Leischner* transplantierte an Ratten die Epithelkörper mit etwas anhaftendem Schilddrüsengewebe in die Bauchwand. Bei gleichzeitiger Einpflanzung beider Epithelkörper bekamen die Tiere eine vorübergehende Tetanie. Die Pfröpflinge sind eingeheilt und die 1—2 Monate später ausgeführte Entfernung des *Musculus rectus abdominis*, in welchem sie gelegen waren, führte zur Tetanie.

*Iselin(c)* hat bei einer ektomierten Ratte mit bereits entwickelter Tetanie dreimal Epithelkörper mit guter, aber nur 3—5 Wochen andauernder Wirkung gepfropft. *Minkiewitsch* versuchte überschüssige Epithelkörper, 3—6 an der Zahl, bei Ratten in die Milz einzuheilen; es wurden jedoch sämtliche transplantierten Drüsen resorbiert, eine künstliche Hyperparathyreosis konnte er nicht erzeugen, ebensowenig wie *Pool (b)*. *Leischner* und *Köhler* weisen darauf hin, daß die Homoiotransplantation der Epithelkörperchen bei Ratten auf die Dauer nicht gelingt, da das körperfremde Gewebe nach einiger Zeit resorbiert wird.

Die Transplantationsversuche von *Erdheim* zum Studium der Dentinverkalkung in den Nagezähnen der Ratte wurden bereits früher erwähnt. Hervorzuheben wäre hier nur gegenüber *Halsted* das an den Verkalkungsverhältnissen der Zähne mit Sicherheit konstatierte zeitweilige Funktionieren eines Homoiotransplantats in einem Falle *Erdheims*.

Nach den Versuchen von *Passow* an Ratten kann die Transplantation bei Anwendung von 1%iger Novocainlösung ohne Schädigung der Gewebsstruktur der Epithelkörperchen ausgeführt werden, während die Kokainisierung kontraindiziert ist, weil schon bei 1—2% Lösung erhebliche Schädigung, bei 3—10% Lösung Degeneration und Atrophie der Organe beobachtet werden konnte.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß transplantierte eigene sowie auch fremde Epithelkörperchen derselben Tierspezies derart einheilen können, daß das eingepflanzte Gewebe die Ausfallserscheinungen hintanzuhalten vermag. Die Pfröpflinge bewahren (nach *Schumkowa-Trubina* am besten im Omentum, nach *Carraro (c)* im subkutanen Gewebe) zweifellos längere Zeit hindurch ihre normale Struktur, doch treten zumeist nach Monaten regressive Gewebsveränderungen ein, welche schließlich zum völligen Verschwinden der Organe führen.

Da Dauerresultate durch die Transplantation nicht erzielt werden können, gewinnt man allerdings den Eindruck, daß die transplantierten Epithelkörper nicht als vollgültig funktionierende Organe, sondern nur dadurch die Ausfallserscheinungen verhüten, daß die bei ihrer Resorption in den Kreislauf gelangenden Stoffe in Aktion treten und während dieser Zeit dann die im Körper eventuell noch vorhandenen akzessorischen Epithelkörperchen hypertrophieren.

Welche Ergebnisse lieferten die beim Menschen ausgeführten Epithelkörperchentransplantationen und welche Schlußfolgerungen können aus diesen gezogen werden?

Über die mir aus der Literatur bekanntgewordenen und verwertbaren Fälle sei hier näher berichtet.

*v. Eiselsberg* hat (1907) als Erster bei einer 42jährigen Frau, an welcher man vor 27 Jahren die totale Strumektomie ausgeführt hatte und die dann an Tetanie erkrankt war, in den Musculus rectus abdominis ein Epithelkörperchen eingepflanzt. Dieses Epithelkörperchen stammte von einer Patientin, bei welcher bloß eine Zyste aus einem Schilddrüsenlappen enukleiert, die übrigen Epithelkörperchen sicher intakt gelassen wurden. Das implantierte Organ ist eingeeilt, die Tetanie ist bis auf einzelne Glottiskrämpfe geschwunden, die normale elektrische Nervenerregbarkeit zurückgekehrt. Drei weitere Transplantationen *v. Eiselsbergs* blieben erfolglos.

*Th. Kocher* transplantierte bei einem Falle von postoperativer Tetanie mit schweren Anfällen ein Epithelkörperchen ins Knochenmark der Tibia. Die Anfälle gingen zurück, aber es entwickelte sich eine geistige Störung und Apathie und die Kranke starb an Pyelonephritis.

*Böse* und *Lorenz* haben in einem Falle, in welchem bei der partiellen Strumektomie unversehens ein Epithelkörperchen mitentfernt worden war und dann schwere tetanische Symptome aufgetreten sind, zwei lebenswarme Epithelkörperchen, die bei einer halbseitigen Exstirpation der Struma von einer sonst gesunden Frau gewonnen wurden, präperitoneal eingepflanzt und einen prompten Rückgang der Tetanie beobachten können. Eine ähnliche Beobachtung liegt von *Groves* und *Joll* vor.

*Danielsen* berichtete aus der Klinik *Küttner* über eine Patientin, bei welcher 6 Tage nach der Resektion einer rechtsseitigen Struma eine schwere Tetanie auftrat, die mit Narkoticis, Schilddrüsentabletten und Nebenschilddrüsentabletten erfolglos behandelt wurde; schließlich traten schwere Krämpfe der Atmungsmuskulatur auf. Acht Tage nach dem Ausbruch der Tetanie machte *Danielsen* die subperitoneale Transplantation von zwei Epithelkörperchen, die von zwei Patientinnen bei der Strumaooperation gewonnen worden waren. Dann traten noch einige schwere, später leichtere Anfälle, nach 1½ Monaten ein letzter leichter Anfall nach einer fieberhaften Angina auf; seither vollkommene Heilung (Beobachtungsdauer 7 Monate), vollständiges Verschwinden der Übererregbarkeit der motorischen Nerven.

*Krabbel* berichtet aus der *Garréschen* Klinik über eine Patientin, bei welcher im Jahre 1901 nach Strumektomie sofort Tetanie aufgetreten war, die sich immer wiederholte. Im Februar 1908 wurden zwei erbsengroße Epithelkörperchen (gewonnen bei einer Halbseitenexstirpation einer Struma wegen Basedow) in die Markhöhle der Tibia implantiert. Anfänglich traten noch Anfälle auf, erst nach 3 Monaten vorübergehende Besserung. Im Jänner 1909 wurde abermals die Implantation eines Epithelkörperchens zwischen Fascie und Peritoneum ausgeführt. Hierauf schwanden nach 2 Monaten die tetanischen Anfälle und sind von Mitte April 1908 bis zum Bericht (1911) ganz ausgeblieben. *Trousseau* negativ, *Chvostek* schwach positiv.

In dem von *Stenvers (a)* mitgeteilten Fall handelt es sich um eine postoperative Tetanie, die zunächst 6 Wochen mit frischen Pferdeepithelkörperchen behandelt wurde und erst nach der Transplantation von 3 menschlichen Epithelkörperchen vollkommen ausgeheilt sein soll.

*Borchers* teilt aus der Tübinger Klinik fünf Krankengeschichten von Epithelkörperchentransplantationen mit. In einem Falle bestand schwere postoperative Tetanie bereits sechs Monate, es wurde ein großes, bei einer Strumektomie gewonnenes Epithelkörperchen transplantiert. Die Patientin blieb vom zweiten Tage nach der Operation an durch sechs Monate anfallsfrei, wobei allerdings die Tetaniestigmata weiterbestanden. Die Frau wurde gravid, es stellten sich wieder leichte Tetanieanfalle ein, welche im 5. Graviditätsmonat schwer wurden, so daß der künstliche Abortus durchgeführt werden mußte, worauf die subjektiven Beschwerden und das *Trousseau*sche Phänomen verschwanden. In einem zweiten Falle wurden ein Jahr nach dem Auftreten einer mittelschweren postoperativen Tetanie die Epithelkörperchen eines soeben gestorbenen Siebenmonatkinde und dann noch zweimal Epithelkörperchen von frisch verstorbenen Säuglingen transplantiert, worauf die subjektiven Beschwerden und das *Trousseau*sche Phänomen verschwanden. In einem dritten Falle handelt es sich um eine postoperative Tetanie, die nach der Strumektomie sofort auftrat und anhielt und bei der fünf Jahre später vier Epithelkörperchen (2 von einer Kropfoperation, 1 von einem dekapitierten Fötus, 1 von einem während der Geburt verstorbenen Kind) transplantiert wurden. Nach 16 Tagen traten keine Anfalle mehr ein und bei der drei Monate später erfolgten Nachuntersuchung war Patient noch beschwerdefrei. Der vierte Fall betrifft eine 24jährige Patientin mit postoperativer Tetanie, bei der nach Transplantation von 4 Epithelkörperchen die Beschwerden verschwanden und nur während der Menstruation noch eine Steifigkeit nachweisbar war. Nach der neuerlichen Einpflanzung von mehreren Epithelkörperchen war die Patientin berufsfähig. In dem fünften Falle von postoperativer Tetanie blieben nach der Transplantation von drei Epithelkörperchen leichte Krämpfe während der Menstruation bestehen.

*H. Thierry (b)* berichtet über zwei postoperative Tetanien, darunter eine sehr schwere, wo die präperitoneale Transplantation von je einem bei der Kropfoperation gewonnenen Epithelkörperchen Heilung brachte, die schon  $\frac{3}{4}$  Jahre anhält.

*Flörken* und *Fritzsche* schildern einen Fall, wo die doppelseitige Kropfoperation erst drei Jahre später im Alter von 15 Jahren von einer Tetanie gefolgt war, die dann durch Epithelkörperchenüberpflanzung von einer gleichalterigen Patientin mit Kolloidkropf günstig beeinflußt wurde, wenn auch die Zeichen latenter Tetanie noch fortbestanden. Kurze Beobachtungsdauer.

Die Dissertationen von *Hammerschmidt*, *Klütz*, *W. Klein* über Epithelkörperchentransplantationen beim Menschen standen mir nicht zur Verfügung.

Zu erwähnen wäre noch der neuestens von *Burk* publizierte Fall von postoperativer Tetanie, wo die Homoiotransplantation einen Scheinerfolg von vier Tagen zeigte, die Sektion jedoch ergab, daß nicht Epithelkörperchen, sondern nur ihnen ähnliche kleine Lymphknötchen verpflanzt worden waren.

Neuestens berichtet *N. Roth* von einer Graviditätstetanie, bei der die Anfälle durch Implantation eines bei einer gleichzeitig ausgeführten Strumektomie gewonnenen Epithelkörperchens hintangehalten wurden, so daß Geburt, Wochenbett und Laktation ohne Störung vor sich gingen.

Bei der kindlichen Tetanie rät *Rosa Lange* auf Grund von vier Fällen, in welchen die Epithelkörperchentransplantation völlig versagte, von dieser Therapie unbedingt ab.

Den günstigen Berichten bei der postoperativen Tetanie gegenüber verweist *Landois (c)* auf die Erfahrungen der Breslauer Klinik. Von fünf postoperativen Tetanien der letzten Zeit gingen vier spontan zurück, in dem fünften Falle, mit schweren tetanischen Anfällen, wurden zwei Epithelkörperchen in die Rektusscheide transplantiert und ein drittes mit der Art. thy. inf. in Zusammenhang durch Gefäßnaht an die Art. rad. sinistra angeschlossen. Einige Tage hielt die Besserung an, vom 19. Tage an zunehmende Anfälle, denen die Kranke erlag.

In den meisten bisher erwähnten Fällen wurden die Pfröpflinge bei der Kropfoperation gewonnen.

Doch wenn wir uns daran erinnern, daß *Böse* und *Lorenz* in zwei Fällen bereits nach Entfernung eines einzigen Epithelkörperchens eine postoperative Tetanie auftreten sahen, so muß wohl die Epithelkörperchentransplantation mit Rücksicht auf den Spender als ein unheimlicher Eingriff betrachtet werden. Daher verdienen die Versuche, das Transplantat aus frischen Leichen zu entnehmen, ein besonderes Interesse, zumal die Versuche *v. Eiselsbergs* Epithelkörperchen von Anthropoiden zu verwenden, anscheinend keinen Erfolg hatten.

*Pool (a)* implantierte als Erster einem Mädchen mit postoperativer Tetanie drei Epithelkörperchen, die von anderen Kranken nach dem Tode entnommen und in Ascitesflüssigkeit aufgehoben wurden; ein Erfolg trat nicht ein.

*J. Nicolaysen* berichtete über eine erfolgreiche Transplantation von drei Epithelkörperchen aus der Leiche einer vor kurzem Verstorbenen in das Knochenmark des Femur einer Patientin mit postoperativer Tetanie nach doppelseitiger Strumektomie. Die akuten Tetaniesymptome besserten sich sofort und 1½ Jahre später war die Patientin anscheinend vollkommen gesund.

Neuestens veröffentlicht *H. Jäger* 2 Fälle von postoperativer Tetanie, bei welchen Epithelkörperchen transplantiert wurden, in einem drei, in anderen vier, die frischen Leichen asphyktischer Neugeborener entnommen worden waren. Bei der zwei, resp. sechs Jahre dauernden Tetanie blieben die Anfälle in einem Falle für fünf Tage aus, im zweiten trat die Men-

stration wieder auf. Der Autor spricht wegen der zeitlichen Begrenztheit des Einflusses von einem Versagen der Therapie.

Die am meisten bemerkenswerte Beobachtung ist der von *W. H. Brown* mitgeteilte Fall einer 24jährigen Frau mit Basedow, die nach einer zweiten Strumektomie tetanische Anfälle zeigte, die auf subkutane Injektion einer Emulsion von 50 Ochsenepithelkörperchen in Kochsalzlösung, dann nach der Implantation einer ganzen Hundeschilddrüse mit ein bis zwei Epithelkörperchen, später von Hundepithelkörperchen allein, dann nach Empfang zweier Ochsenepithelkörperchen und später einer Affenschilddrüse mit zwei bis drei Epithelkörperchen, im ganzen durch vier Monate vorübergehend gebessert wurde.<sup>1)</sup> Erst die Implantation von drei Epithelkörperchen mit einem walnußgroßen Schilddrüsenstück eines vor einer halben Stunde verstorbenen Mannes unter die Brusthaut brachte eine dauernde Besserung ohne Rezidiv.

*Drüner (b)* empfiehlt neuestens aus dem sterbenden oder eben gestorbenen Körper den Teil der Schilddrüse und ihrer Umgebung beiderseits zu entnehmen, welchen man bei der Strumektomie gewöhnlich schont und stehen läßt. Beide Stücke müßten in Knochenmark oder Muskel transplantiert werden, nachdem vorher die möglichst sichere Gewähr gegen eine Krankheitsübertragung geschaffen wäre.

Überblicken wir das vorliegende ziemlich reiche Beobachtungsmaterial über Epithelkörperchentransplantationen beim Menschen, so muß wohl angesichts der in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen berichteten Erfolge die homoioplastische Transplantation vor allem bei akuten und auch bei postoperativen chronisch exazerbierenden Tetanien, unter Umständen auch bei der Maternitätstetanie als die aussichtsreichste Heilmethode angesehen werden. Wie sehr beachtenswert der Vorschlag von *Borchers* ist, das Transplantat vorher histologisch als Epithelkörpergewebe zu identifizieren, zeigt der berichtete Fall von *Burk*. Es besteht sonst die Gefahr der Übertragung einer etwaigen tuberkulösen Lymphdrüse.

Der Erfolg der Transplantation wird in einem Aufhören der Krämpfe bestehen aber nur vorübergehend sein, denn die Stigmata der latenten Tetanie werden fortbestehen können, zumal das eingepflanzte Gewebe oft zugrunde geht. Doch auch ein auf längere Zeit sich erstreckender Heilerfolg liegt im Bereiche der Möglichkeit, denn es unterliegt keinem Zweifel, daß nicht nur Auto- sondern auch Homoiotransplantate viele Monate hindurch ihren normalen Gewebsbau beibehalten, so daß während dieser Zeit ein funktioneller Dauererfolg vorliegt.

Die Annahme von *Borchers*, daß beim Menschen die Transplantate sich anders verhalten können als beim Tier, erscheint mir gezwungen und

<sup>1)</sup> Hier sei auf die Mitteilung von *Kühl* (M. m. W., Nr. 34, 1921) über anscheinend erfolgreiche Transplantation von Epithelkörperchen von Kälbern bei einem Falle von Paralysis agitans hingewiesen. Zur Beurteilung des Erfolges ist die Beobachtungsdauer zu kurz.

durch keine positiven Tatsachen gestützt. Für eine andere biologische Bewertung der menschlichen Gewebe in der Richtung einer größeren Lebens- und Einheilungsfähigkeit liegen keine positiven Anhaltspunkte vor. Mit dem Hinweise auf die Dauereinheilung von Ovar und Hoden ist die Differenz zwischen Tier und Mensch schon deswegen nicht geklärt, weil eine Einheilung der letztgenannten Organe auch an Tieren gezeigt werden konnte.

Der Kernpunkt der Frage ist die zeitliche Ausdehnung des „Dauererfolges“ bzw. der „Dauereinheilung“. Beide können eigentlich von einander nicht getrennt werden. Für die Aufhebung und Hintanhaltung des Krankheitsprozesses in der ersten Zeit könnten die Wirkstoffe des untergehenden Epithelkörperchengewebes im Sinne einer Substitution verantwortlich gemacht werden; selbst für diesen Zeitraum ist eine physiologische Funktion des eingepflanzten Gewebes nicht zu erweisen. Der Dauererfolg ist nur so zu erklären, daß Epithelkörperchengewebe in hinreichender Menge und guter Struktur im Körper vorhanden ist. Daß der Epithelkörperchenapparat unzureichend war, war ja durch die Tetanie bewiesen, verschwindet diese vollkommen, dann ist das fehlende ersetzt, sei es durch Einheilen des Pfröplings, sei es durch Funktionszuwachs infolge von kompensatorischer Hypertrophie der übrig gebliebenen Epithelkörperchen.

Es wurde bereits an einer früheren Stelle dargetan, daß von einer wirklichen Einheilung des Transplantates eigentlich nicht gesprochen werden kann, da das gepfropfte Gewebe einem allmählichen Abbau, Neubau und Umbau unterliegt, aus dem ein vollwertiges Neuorgan wohl nur in den seltensten Fällen hervorgehen dürfte. Bei der postoperativen Tetanie handelt es sich aber zum Glück niemals um die Bereitstellung eines vollkommen verloren gegangenen Organsystems, sondern nur um eine Ergänzung der unzureichenden Quantität. Das Transplantat kann viele Monate oder vielleicht auch ein paar Jahre soweit strukturell erhalten bleiben, daß es die Ersatzleistung aufbringt. Vorläufig hören wir ja nur von Erfolgen auf Monate oder höchstens wenige Jahre. Wenn aber das Transplantat seinem unvermeidlichen Endschiedsalle, dem Untergange verfallen ist, dann können inzwischen die stets mehr beanspruchten Eigenorgane soweit hypertrophiert sein, daß sie das Auftreten einer manifesten Tetanie verhüten, während die subjektiv nicht störenden und nicht weiter beachteten Symptome der latenten Epithelkörpercheninsuffizienz je nach dem Grade der Epithelkörperchenhypertrophie noch kürzere oder längere Zeit nachweisbar sein können.

Die Erfolge der Epithelkörpertransplantation legen natürlich den Gedanken einer **Substitutionstherapie durch Zufuhr der Extrakte des Organes** nahe.

Über die physiologische Wirkung des Parathyreoidpräparates von *Beebe*, sowie der wässrigen Epithelkörperextrakte berichtet

*J. Ott (a)* (1909). Diese Substanzen sollen am überlebenden Darm und Uterus eine Verstärkung der Muskelkontraktionen, bei intravenöser Injektion an Katzen und Kaninchen in geringen Dosen eine primäre Senkung und nachfolgende Steigerung des Blutdruckes, in größeren Dosen nur eine Drucksenkung ohne Änderung der Pulsfrequenz, geringen Temperaturabfall und Respirationsbeschleunigung, vor allem aber eine auffällige, durch Reizung der Nierenepithelien bedingte Steigerung der Diurese auf das Zehnfache hervorrufen.

*Salvioli und Carraro (b)* erhielten durch die intravenöse Injektion des wässrigen Extraktes von Ochsenepithelkörperchen bei Hunden und Katzen Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung, die auch nach Atropin und Nikotin, sowie nach Vagus-, Depressor- und Rückenmarksdurchtrennung eintraten. Die Blutdrucksenkung war nach der Injektion der Epithelkörperchenextrakte stärker als nach Injektion von Schilddrüsen-, Pankreas- und Thymusextrakt. Sie ist wahrscheinlich durch eine direkte Herzschädigung bedingt, denn an den isolierten Gefäßen war eine Konstriktion nachweisbar. Während des Druckabfalles ist die Atmung unregelmäßig, beim Wiederanstieg wird sie oberflächlich, von einzelnen tiefen Inspirationen unterbrochen.

Nach *Gussio* erzeugt das Parathyreoidin Vassale bei Hunden und Kaninchen in der Dosis von 1—2  $cm^3$  regelmäßig eine Tachykardie, die nach einer Stunde besonders deutlich und erst nach 3—4 Stunden völlig geschwunden ist.

*Beccari* konnte durch Parathyreoidin Vassale sowohl bei gesunden als auch bei parathyreidektomierten Kaninchen und Hunden nur geringe Veränderungen des Blutdruckes und der Schlagfolge des Herzens erzeugen. Erst nach wiederholten und verstärkten Dosen war eine gewisse Pulsverlangsamung zu bemerken. Deutlich nachweisbar war hingegen nach der Extraktinjektion eine gesteigerte Erregbarkeit der Herzvagusfasern und des Nervus depressor gegen elektrische Reizung, sowie eine in dem Auftreten von Blutdruckwellen sich manifestierende erhöhte Vasomotoren-erregbarkeit. Die Epithelkörperchenextrakte hätten demnach in ihren Wirkungen auf den Zirkulationsapparat eine große Ähnlichkeit mit den Wirkungen der Schilddrüse.

Die gleiche Wirkung zeigen sie auch in einer anderen Richtung. Wie noch später erörtert werden soll, bedingt die totale Schilddrüsenextirpation eine starke Hemmung der Regeneration durchschnittener Nerven, welche, wie *F. K. Walter (a)* zeigen konnte, durch Fütterung von Schilddrüsenstoffen behoben wird. *Minea* und *Radovici* fanden nun, daß die Fütterung von Parathyreoidsubstanz bei totalektomierten Tieren in der gleichen Weise wirkt; die Regeneration des durchschnittenen Nerven tritt in dem gleichen Ausmaße ein, wie bei Kontrolltieren. <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Erwähnenswert ist die Angabe von *Goldzieher* und *Rosenthal*, daß die Darreichung von Parathyreoidin Vassale das Wachstum experimentell erzeugter Mäusctumoren behindert.



*Mac Callum* und *Vogel* fanden, daß die Übererregbarkeit, welche man in der Extremität eines normalen Tieres mittels Durchblutung mit Tetanieblut erzeugen kann, durch den Zusatz von Parathyreoidextrakt zum Blute nicht herabgesetzt wird. Solche Extrakte können auch intravenös injiziert die Übererregbarkeit von parathyreoidectomierten Tetaniehunden nicht beeinflussen, sie sollen aber die tetanischen Anfälle an Zahl und Intensität in ähnlicher Weise verringern wie die Anwendung von Narkoticis.

In zahlreichen Versuchen habe ich bereits in den Jahren 1911 bis 1912 die Wirkung von Parathyreoidtabletten (von *Freund* und *Redlich* à 0,1 g Epithelkörperchensubstanz) sowie des Parathyreodin *Vassale* in Lösung und in Tablettenform bei der postoperativen Tetanie nach totaler und partieller Parathyreoidectomie bei Katzen geprüft, konnte aber niemals einen therapeutischen Erfolg verzeichnen.

*Marine (g)* versuchte auch vergebens durch Zufuhr von frischen oder getrockneten Rinderepithelkörperchen — bis 100 Stück im Tage — die postoperative Hundetetanie zu beeinflussen.

Therapeutische Versuche mit Epithelkörperpräparaten sind beim Menschen wiederholt angestellt worden. Während einzelne Autoren besonders mit dem Parathyreodin von *Vassale* (hergestellt vom Istituto sieroterapeutico in Milano) über gute Erfolge berichteten, sahen andere (*v. Frankl-Hochwart*, *Escherich*, *Reinsberg* und *Rey*) nur Mißerfolge. *Pineles (k)*, der in drei Tetaniefällen monatelang täglich 0·15 bis 0·45 g getrocknete Epithelkörperchensubstanz verfütterte, sah weder in der Zahl noch in der Intensität der tetanischen Krämpfe irgendeine Änderung.

*Halsted* (1907) sowie *Putman* (1909) berichten über günstige therapeutische Erfolge bei der postoperativen Tetanie mit einem von *Beebe* in New York durch Fällung mit Essigsäure hergestellten Parathyreoidpräparate. Nach interner oder noch besser nach subkutaner Einverleibung dieses aus den Epithelkörpern gewonnenen Nukleoproteids, das in Kapseln à  $\frac{1}{50}$  grain in den Handel kommt, sollen die Symptome der Tetanie sofort verschwinden.

*E. Bircher (h)* konnte in 2 Fällen von Strumektomie, in welchen nach der Operation infolge der Mitentfernung der Epithelkörperchen schwere Tetanie auftrat, durch Darreichung von Parathyreoidtabletten (*Freund & Redlich*) eine dauernde Heilung erzielen, während Thyreoidintabletten ohne Erfolg waren. *Schneider* verfütterte in einem Falle von postoperativer Tetanie zunächst Schilddrüsentabletten ohne Erfolg, später frische Epithelkörperchen vom Pferd (getrocknet 2 cg täglich) und sah schon nach 3 Tagen deutliche Besserung; dann nochmals 3 cg Epithelkörperchen, hierauf vom nächsten Tage ab völliges Wohlbefinden, vollkommenes Sistieren der Krämpfe bis zu dem nach 2 Monaten infolge von Karzinometastasen eingetretenen Tode. *K. Vogel* sah in einem Falle von postoperativer Tetanie mit Parathyreoidintabletten gleichfalls einen

therapeutischen Erfolg und empfiehlt die prophylaktische Verabreichung dieser Tabletten vor mancher Strumektomie.

*W. Haas* berichtet über eine Patientin, die im Anschluß an die Operation eines Strumarezidivs an schwerer Tetanie erkrankte und bei der man mit der Sicherheit eines Experiments die tetanischen Anfälle durch Darreichung von Parathyreoidintabletten, 6 Stück pro Tag, zum Verschwinden bringen konnte. Nach Sistierung der Tablettenzufuhr wurde die Tetanie sofort manifest, durch Wiederaufnahme konnte sie prompt in das Latenzstadium zurückgedrängt werden, bis sich nach einiger Zeit die Funktion des geschädigten eigenen Epithelkörperapparates wieder herstellte. *Borchers* betrachtet allerdings diesen Fall als eine leichte vorübergehende Epithelkörperschädigung und für die Organotherapie nicht beweisend.

Über einen mit vollem Erfolg mit Parathyreoidintabletten behandelten Fall von postoperativer Tetanie berichtet auch *Jenikel*, wobei er betont, daß das Vorhandensein von Parathyreoidgewebe die Voraussetzung für den Erfolg ist, ebenso bei der medikamentösen Substitutivbehandlung wie bei einer Transplantation.

Auf Grund seiner Erfahrungen in fünf Fällen von postoperativer Tetanie meint *Pamperl*, daß durch die Verabreichung von Epithelkörperchenpräparaten (besonders bei Verwendung von selbsterzeugtem Epithelkörperchenpulver aus den Drüsen von Pferden in der Menge von 0·02—0·06 g pro die) und Narkoticis auch die schweren Formen gebessert und vielleicht sogar geheilt werden können. Man wird durch diese Behandlung unter anderm die Einleitung der Frühgeburt vermeiden können und für eine etwaige Transplantation Zeit gewinnen.

Meine eigenen Erfahrungen am Menschen, die sich auf leichte Fälle von idiopathischer Tetanie und Kindertetanie erstrecken, zeigen zunächst die ungleichen Wirkungseffekte der im Handel vorkommenden Parathyreoidpräparate. Weder die Parathyreoidtabletten von *Freund* und *Redlich*, noch auch das Parathyreoidin *Vassale* waren in meinen Fällen wirksam, während das amerikanische Präparat von *Beebe*, sowie das englische von *Burroughs Welcome* in ähnlichen Fällen gute Dienste leisteten. *A. F. Hertz* erzielte in einem Fall von idiopathischer Tetanie mit einem *Armour*-Präparate vollen Erfolg.

Ehe wir über die therapeutische Wirksamkeit der Epithelkörperchen-substanz ein definitives Urteil abgeben, müßte zunächst die Gewinnung und Darstellung der Handelspräparate genauer bekannt sein. *Cozzolino (e)* glaubt die verschiedene Wirkung der Parathyreoideapräparate darauf zurückführen zu können, daß das Ausgangsmaterial nicht hinreichend berücksichtigt wird, denn die Epithelkörperchen bei zu alten und bei zu jungen Tieren dürften in gleicher Weise ungenügende Mengen der Wirksubstanz enthalten. Er empfiehlt speziell für die Kindertetanie eine kombinierte Organotherapie, mindestens mit Parathyreoidea- und Thymus-substanz.

Der geringe substitutive Wert der Zufuhr von Epithelkörperchen-substanz, wie er sich aus den Tierexperimenten und den Beobachtungen am Menschen ergibt, muß namentlich gegenüber der ausgesprochenen Wirkung der Transplantation desselben Gewebes vorläufig als eine Tatsache registriert werden, für die uns eine Erklärung vollkommen fehlt.

Im Entwicklungsgange der Lehre von der postoperativen Tetanie ist es zur Genüge begründet, daß in der Behandlung dieser Krankheit beim Menschen und ebenso auch in Tierversuchen die **Schilddrüsenpräparate** eine große Rolle gespielt haben. Von vornherein wäre man geneigt, die eventuellen Erfolge der Schilddrüsentherapie darauf zu beziehen, daß mit den Schilddrüsenpräparaten zugleich Epithelkörper-substanz verabreicht worden ist. Diese Annahme, die von *Vassale* und *Generali* zuerst ausgesprochen wurde und von *Löwenthal* und *Wiebrecht* noch vertreten wird, wird aber hinfällig, wenn man bedenkt, daß die Schilddrüsen von Hammeln und Kälbern nach den Ermittlungen von *Pineles (k)* Epithelkörper-substanz nur im Gewichtsverhältnisse von 309 resp. 379:1 enthalten, daß aber die 200fache Menge jener Epithelkörper-substanz, welche man im besten Falle in den Schilddrüsentabletten zuführt, ohne irgendwelche therapeutischen Erfolg blieb.

Bezüglich der Wirkung der Schilddrüse und ihrer Präparate bei der parathyreopriven Tetanie liegen zahlreiche Berichte von zuverlässigen Beobachtern vor, welche die günstige Wirkung dieser Medikation ausdrücklich hervorheben.

Ich möchte hier besonders darauf hinweisen, daß der beste Kenner der einschlägigen Verhältnisse beim Menschen, *Th. Kocher (f)*, zu einer Zeit (1906), da er bereits die pathogenetische Bedeutung der Epithelkörper für die postoperative Tetanie anerkennt, wörtlich folgendes sagt:

„Wir haben unter energischer Verabfolgung von Thyraden sowohl als von Jodothyryn in hohen Dosen raschen Rückgang der Tetaniesymptome beobachtet und längeres Ausbleiben der Tetanieanfalle bei langem Gebrauche.“

Auch aus neuerer Zeit liegen günstige Berichte (*Jeckel, Poppens*) über die Wirkung der Schilddrüsenfütterung bei der postoperativen Tetanie vor.

Wer die manchmal geradezu überraschenden Besserungen gesehen hat, welche man in dem Befinden schwer tetanischer Tiere nach der subkutanen Injektion eines löslichen Schilddrüsenpräparates nahezu sofort, nach innerlicher Verabreichung frischer oder getrockneter Schilddrüsen nach 1—2 Stunden konstatieren kann, wer parathyreidektomierte Tiere 2—3 Wochen lang bei dieser Behandlung am Leben erhielt, während die unbehandelten Tiere nach viel kürzerer Zeit ihrer Tetanie erlagen, wird den günstigen Einfluß der Schilddrüsenmedikation auf die postoperative Tetanie nicht bezweifeln können.

Eine kritische Beurteilung von solchen subjektiv eingeschätzten Erfolgen ist natürlich hier ebenso notwendig, wie bei allen anderen thera-

peutischen Maßnahmen. Dies um so mehr, als auch zahlreiche experimentelle und klinische Beobachtungen über völlige Erfolglosigkeit der Schilddrüsentherapie berichten.

Es muß vor allem berücksichtigt werden, daß das Krankheitsbild der experimentellen Tetanie ein äußerst wechselvolles ist, daß spontane Remissionen und weitergehende Besserungen ebenso oft auftreten wie plötzliche Verschlimmerungen des Zustandes, so daß eine Prognose im Einzelfalle nur sehr schwer zu stellen ist. Man kann eine durch das plötzliche Aufhören eines tetanischen Anfalles sich manifestierende Besserung, ein Sistieren aller Muskelzuckungen und selbst das temporäre Verschwinden der Nervenübererregbarkeit nicht immer im Sinne des *propter hoc* verwerten, denn all das kann, wenn auch selten, spontan eintreten.

Wichtig ist, daß die Besserung jedesmal prompt durch Schilddrüsenpräparate zu erzielen ist, ferner, daß durch diese Medikation die Lebensdauer der tetanischen Tiere wesentlich verlängert wird. *Vassale* hat die Erfolge der Schilddrüsentherapie bei der Tetanie durch das Vorhandensein von überzähligen Epithelkörperchen erklären wollen. Diese wären ebenso wie die absichtlich zurückgelassenen oder implantierten Organe hinreichend, um den Tod zu verhüten. Bei dieser Erklärung bleibt es aber unwahrscheinlich, daß gerade in allen mit Schilddrüse behandelten Fällen solche akzessorische Körperchen vorhanden sein sollen. Aber selbst wenn man diese Annahme gelten läßt, muß doch der Schilddrüsensubstanz eine gewisse Wirksamkeit zuerkannt werden, denn nur mit ihrer Hilfe werden die Tiere über eine Krankheitsphase hinweggebracht, in welcher sie sonst unfehlbar zugrunde gehen.

Wir sind bisher nicht in der Lage, für die Wirkung der Schilddrüsenpräparate bei der Tetanie eine zutreffende Erklärung zu geben. Dies darf uns aber meines Erachtens nicht hindern, aus den Tierversuchen die wichtige Konsequenz zu ziehen, auch beim Menschen in jedem Falle, wenn nach der Kropfoperation tetanische Erscheinungen auftreten, zunächst die Schilddrüsenfütterung zu versuchen. Man wird hiedurch wenigstens Zeit gewinnen, während der noch vorhandene und etwaige akzessorische Epithelkörperchen ihre volle Funktionsfähigkeit erlangen können oder durch eine Epithelkörpertransplantation Ersatz herbeigeschafft werden kann. *v. Eiselsberg* empfiehlt 5—6 Schilddrüsen-tabletten täglich.

*W. Haas* äußert auf Grund theoretischer Erwägungen Bedenken gegen die Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten bei der Tetanie und meint, daß die auf diese Weise erfolgreich behandelten Fälle sich auch ohne Medikation, sogar trotz dieser gebessert hätten.

Von den zahlreichen anderweitigen therapeutischen Versuchen bei der parathyreopriven Tetanie wären hier noch jene mit spezifischem Heilserum zu erwähnen.

Von der Annahme ausgehend, daß das im Verlaufe der Tetanie im Organismus entstandene Gift Antigencharakter besitzt, haben *Ceni* und *Besta* versucht, spezifische Antikörper zur Behandlung der akuten Folgen der Thyreoparathyreoidektomie zu gewinnen. Sie haben Kaninchen und Ziegen mit Serum von totalektomierten Hunden, das auf der Höhe der akuten Erscheinungen gesammelt worden war, immunisiert und das gewonnene Immunserum in Dosen von 9—15  $cm^3$  ektomierten Hunden mit schweren Tetanieerscheinungen injiziert. Sie konnten bei fast allen Tieren nach der Seruminjektion ein rapides und manchmal sofortiges Aufhören der akuten Phänomene wahrnehmen, doch bot der Gesamtverlauf keine nennenswerten Abweichungen dar. Die Autoren betonen, daß die therapeutische Wirksamkeit des Immunserums viel energischer, rapider und vollständiger ist als die mit Antipyrin von *Gley*, mit Chloralhydrat von *Ughetti* und Bromkalium von *Canizzaro* erzielten Effekte, doch konnte eine Modifikation des Krankheitsbildes und Verlängerung des Lebens wie durch Schilddrüsenzufuhr mit Hilfe des Immunserums nicht erzielt werden.

Eine gleiche Versuchsanordnung hat auch *H. Wiener* (b) eingeschlagen, nur daß er sowohl zur Immunisierung als auch zur Behandlung Katzen verwendete. Mit dem Immunserum wurden 5 Katzen mit Tetanie behandelt, und zwar mit sehr großen Dosen. Drei Tiere sollen dadurch dauernd geheilt worden sein. In den zwei übrigen Fällen beobachtete *Wiener* nach jeder einzelnen Seruminjektion eine kurz dauernde Besserung, die aber auf den Gesamtverlauf keinen Einfluß hatte. Das Versagen des Serums in diesen Fällen will er auf nicht genügende Behandlung oder ungenügende Heilwirkung des Serums zurückführen. In Kontrollversuchen wurden 5 parathyreoprive Tiere mit Normalserum behandelt und auch hier in einem Falle eine dauernde Beseitigung der Tetaniesymptome erzielt. *Wiener* meint, daß in den Immunseris größere Mengen von dem Gegengift enthalten sind als im Normalserum, wenn auch letzteres eine gewisse Menge solcher Stoffe enthält. Seiner Auffassung nach ist auch das Ausbleiben der Tetanie nach totaler Parathyreoidektomie bei manchen Tieren darauf zurückzuführen, daß in einer gewissen Anzahl der Fälle der Organismus von vornherein gegen das de norma in den Epithelkörperchen unschädlich gemachte Gift Antikörper bildet, sich selbst aktiv immunisiert. Zur Stütze dieser, bereits von *Blum* geäußerten Ansicht, bezieht sich *Wiener* auf Angaben *Blums*, sowie auf einen eigenen Versuch, in welchem das Serum solcher Tiere, die nach der Epithelkörperexstirpation ohne Erscheinungen geblieben waren, vorübergehende Besserung bei einer parathyreopriven tetanischen Katze bewirkte. Endlich führt *Wiener* noch die nach einigen Injektionen von Immunserum in den angeführten drei Fällen eingetretene dauernde Heilung auf den Vorgang einer Selbstimmunisierung zurück, kann aber selbst die zum Nachweise eines Tetanieantitoxins im Serum geheilter Tiere angestellten zwei Versuche, von denen der eine ein negatives, der andere nur ein schwach positives Resultat ergab, nicht als entscheidend ansehen. Dieser dauernde Heilerfolg bei bleiben-

dem Bestand der krankheitsauslösenden Ursache, des Wegfalls der Epithelkörperchenfunktion, erscheint mir als das Auffälligste von den Versuchsergebnissen *Wieners* und es dürfte schwer fallen, hiezu ein Analogon in der allgemeinen Pathologie zu finden.

In Anbetracht der theoretischen und praktischen Wichtigkeit der Versuche von *Wiener* hat *F. Brunn* unter meiner Leitung diese nachgeprüft. Auch wir fanden, wie *Wiener*, daß einzelne Katzen sowohl nach der totalen Parathyreidektomie als auch nach der Methode von *Wiener* operiert (Resektion der zwei oberen Drittel beider Schilddrüsen unter der Voraussetzung, daß diese Schilddrüsenstücke alle Epithelkörperchen enthalten) überlebten. Es zeigte sich aber konstant, daß in diesen Fällen nur drei Epithelkörperchen entfernt worden waren. Die Entfernung aller vier Epithelkörperchen war in unseren Versuchen ausnahmslos von tödlicher Tetanie gefolgt. Mit Rücksicht auf den anatomischen Befund von nur drei exstirpierten Epithelkörperchen bei den anscheinend totalektomierten Tieren erscheint uns die komplizierte Hypothese der Selbstimmunisierung überflüssig. In diesen Fällen konnte das vierte Epithelkörperchen räumlich entfernt von der Schilddrüse liegen; es können aber auch akzessorische Epithelkörperchen vorhanden gewesen sein. Der Befund von versprengten Epithelkörperchen bei der Katze ist zweifellos nicht häufig, doch berichteten *Harvier* und *Morel* schon im Jahre 1909 von dem Vorhandensein akzessorischer Epithelkörperchen in der Halsthymus der Katze und neuestens betonen *Farner* und *Klinger* das häufige Vorkommen akzessorischer thymischer Epithelkörperchen bei der Katze.

Bei einzelnen unserer Tiere, denen nur drei Epithelkörperchen entfernt worden sind, trat eine mehr oder weniger schwere Tetanie auf, die aber jedesmal spontan ausheilte. Bei der Beurteilung von therapeutischen Effekten müssen solche Fälle stets im Auge behalten werden.

Die Immunisierungsversuche *Wieners* haben wir an 4 Katzen genau nach seinen Angaben wiederholt. Von den gewonnenen Immunseris wurden zwei Sera zu Heilversuchen an tetanischen Tieren benützt. Bei einer mit Immunserum behandelten Katze war nicht die geringste Wirkung der Injektion — weder auf die Lebensdauer, noch auf die Intensität der Tetanie — zu beobachten. Das Tier starb am 3. Tage an schwerster Tetanie. Das zweite mit dem Serum behandelte Tier überlebte die Operation 9 $\frac{1}{2}$  Tage. Es zeigte während zweier Tage eine Besserung. Die Tetanie war leichter, doch ging auch dieses Tier unter fortschreitenden tetanischen Erscheinungen zugrunde.

Bei den zwei übrigen mit Tetanieserum immunisierten Katzen haben wir die aktive Immunität geprüft. Nach vollendeter Immunisierung wurden die eigenen Epithelkörperchen mit Hinterlassung von Schilddrüsensubstanz exstirpiert. Wir haben nunmehr ein Ausbleiben der Tetanie, ein verzögertes Auftreten oder eine Abschwächung erwartet. Bei beiden Tieren ist aber die Tetanie bereits nach 24 Stunden und sofort mit unverminderter

Heftigkeit eingetreten. Es vermochte also die ganze nach *Wieners* Voraussetzung mit Antikörpern beladene Blutmenge nicht einmal eine Verzögerung des Eintrittes der Tetanie oder eine Abschwächung der Symptome herbeizuführen. Die Nachprüfungen der Versuche *Wieners* ergaben demnach, daß eine Therapie der parathyreopriven Tetanie durch ein auf immunisatorischem Wege gewonnenes Heilserum zunächst theoretisch auf einer unrichtigen Voraussetzung beruht, aber auch praktisch kaum mehr leisten dürfte als sonstige symptomatische Behandlungsmethoden, insbesondere die noch später zu erwähnende Injektion von frischem Blut oder Blutserum.

Neuestens ist von *I. Kishi* nochmals der Versuch unternommen worden, auf immunisatorischem Wege ein Serum für die parathyreoprive Tetanie zu gewinnen. Er fand im Serum von Kaninchen, die mit Pferdeepithelkörperchen behandelt waren, einen parathyreoidalen Antikörper doch ohne Spezifität, denn das Serum wirkte in der gleichen Weise gegenüber der Schilddrüse, Hypophyse, Nebenniere und den Lymphdrüsen des Pferdes.

---

## Pathogenetische Analyse der parathyreopriven Tetanie.

### A. Das Tetaniegift und der Stoffwechsel bei der Tetanie.

Die nach Exstirpation des Schilddrüsenapparates auftretenden schweren nervösen Störungen machen so sehr den Eindruck einer akuten Intoxikation, daß es fast selbstverständlich erscheint, daß sich für die Erklärung des Krankheitsbildes den Beobachtern zunächst die Idee einer Autointoxikation durch den Wegfall eines entgiftenden Organes aufdrängte.

Die entgiftende Tätigkeit wurde der Schilddrüse zugeschrieben; sie sollte einen im normalen Stoffwechsel entstehenden Giftstoff in sich aufnehmen und entgiften. Mit dem Bekanntwerden der pathogenetischen Bedeutung der Glandulae parathyreoideae bei der Tetanie ist die gleiche Aufgabe dann den Epithelkörperchen zuerkannt worden.

Die Entgiftungshypothese in ihrer von *Vassale* und *Generali* aufgestellten Form, derzufolge die Schilddrüse als das giftbereitende Organ und die Epithelkörperchen als die Entgiftungsstätte zu betrachten seien, wird durch die vorliegenden Beobachtungen keineswegs plausibel gemacht.

Die neueste, von *E. Uhlenhuth* (*d, k*) geäußerte und bei der Besprechung der Thymusdrüse noch zu erörternde Entgiftungstheorie — Thymusdrüse als giftproduzierendes, Epithelkörperchen als entgiftendes Organ — hat auch nur eine sehr vage experimentelle Begründung; sie erscheint übrigens bereits durch die Versuche von *Honeyman* widerlegt.

Die späteren Autoren nahmen von jedem Versuche einer näheren Lokalisierung der Giftbereitung und Entgiftung Abstand und postulierten nur eine im Organismus kreisende toxische Substanz, das Tetaniegift, dessen näherer Bestimmung im letzten Dezennium viele Untersuchungen gewidmet waren.

Während *Laulanie* bei Tetanietieren eine vermehrte Harngiftigkeit konstatieren konnte, haben *Vassale* und *Rossi* angegeben, daß die intravenöse Injektion eines Muskelextraktes thyreoidektomierter Hunde bei gesunden Tieren schwere Vergiftungserscheinungen hervorruft, die eine große Ähnlichkeit mit thyreo- resp. parathyreopriven Symptomen (Depression, tonisch-klonische Muskelkrämpfe, Rigidität der Hinterbeine) aufweisen



und die man bei Verwendung von Extrakten ermüdeter Muskeln gesunder Tiere vermißt. *Sgobbo* und *Lamari* haben die toxische Wirkung der Emulsionen verschiedener Organe (Leber, Milz, Niere, Rückenmark) von thyreoidektomierten Tieren nach peritonealer Injektion bei gesunden Katzen und Hunden geprüft und negative Resultate erhalten.

*Pfeiffer* und *Mayer* (b) waren bemüht, das Tetaniegift im Blute tetanischer Tiere nachzuweisen. Sie konnten zeigen, daß das Blut agonal tetanischer Hunde auf Meerschweinchenblutkörperchen stärker hämolytisch wirkt als normales Hundeblood. Dieser Erscheinung schreiben allerdings auch die Autoren selbst keine spezifische Bedeutung zu. Wichtiger schien ihnen der Nachweis, daß das Serum tetanischer Hunde (in 6 von 17 untersuchten Fällen) für partiell parathyreoidektomierte Mäuse toxisch war und in einigen Fällen sogar eine letale Tetanie hervorrief. Die Autoren glauben demnach, daß es im Gefolge der Tetanie zur Anhäufung eines spezifischen, in seiner Wirkung einheitlichen Giftes im Serum kommt, das aber nicht in den Harn übergeht. Mit Rücksicht auf die früher mitgeteilten Erfahrungen über latente Tetanie nach partieller Parathyreoidektomie und die Möglichkeit der Auslösung manifester Symptome durch Gifte der verschiedensten Art ist die Beweiskraft der Versuche von *Pfeiffer* und *Mayer* nicht besonders hoch zu veranschlagen. Überdies erhielten *Baldi* (d) sowie *H. Wiener* (b) bei der Wiederholung derselben Versuchsanordnung an parathyreoidektomierten Katzen stets negative Ergebnisse.

Viel eher könnte noch die von mir und anderen (*Fano* und *Zanda*, *Baldi*, *Mac Callum* und *Voegtlin* (a), *Clara Jacobson* (b), neuestens auch *Noël Paton* und *Findlay*) wiederholt gemachte Beobachtung, daß ein schwerer tetanischer Anfall durch eine ausgiebige Blutentziehung plötzlich gebessert werden kann und daß diese Besserung sogar 24 Stunden anhält, wenn man dem Tiere frisches Blut intravenös infundiert, in dem Sinne gedeutet werden, daß der Körper vorübergehend von einem im Blute zirkulierenden Gifte befreit wurde.

Nach völliger Entblutung von Tetanietieren und Ersatz ihres Blutes durch eine indifferente kalziumfreie Durchspülungsflüssigkeit hören die tetanischen Anfälle auf und die Erregbarkeitssteigerung verschwindet (*Mac Callum* und *Vogel*). Dieses Verhalten muß jedoch nicht auf die Entfernung des Tetaniegiftes, vielmehr kann es auf eine Störung der Ernährungsverhältnisse des Nervensystems bezogen werden. Die Versuche von *Mac Callum* (i, j), in welchen die Durchblutung der Extremität eines normalen Hundes mit dem Blute eines tetanischen eine Übererregbarkeit des peripheren Nerven herbeigeführt hat, sprechen deutlich für eine Änderung der chemischen Beschaffenheit des Blutes und mit Rücksicht auf die Raschheit, mit welcher die Übererregbarkeit in Erscheinung tritt, für die Gegenwart eines Tetaniegiftes im Blute.

Den früher erwähnten Versuchen, durch spezifische Antikörper die akuten Folgen der Thyreoparathyreoidektomie zu bekämpfen, liegt der Gedanke zugrunde, daß das Tetaniegift Antigencharakter besitzt.

*H. Wiener* glaubte auf dem Umwege durch Erzeugung eines Antikörpers den Nachweis eines bei der Tetanie im Blute kreisenden Giftstoffes erbracht zu haben. Nach seiner Auffassung würden die Epithelkörperchen normalerweise dieses Gift durch Oxydation, Paarung etc. in eine andere unschädliche Substanz überführen. Der Organismus hätte de norma keine Veranlassung und auch keine Möglichkeit, auf das in ihm kreisende Gift mit der Produktion von Gegengift zu antworten. In einer beschränkten Zahl von Normalfällen (nach *Wiener* etwa in 20%) wählt der Organismus einen anderen Weg der Entgiftung; er bildet Antitoxin. Auf diese Weise entsteht eine Selbstimmunisierung des Körpers, so daß diese Tiere nach der Exstirpation der Epithelkörperchen von der Tetanie verschont bleiben. Im allgemeinen wird durch Wegnahme der Epithelkörperchen der Organismus seines ersten Entgiftungsmechanismus beraubt, während der zweite Entgiftungsmodus, die Bildung von Antikörpern, fast nie ausreicht, um die Tiere vor der Vergiftung zu schützen. Sie können nur durch Zufuhr von vorgebildetem Antitoxin gerettet werden. Zur Stütze einer so komplizierten Hypothese sind die Versuche von *Wiener* kaum hinreichend. Wie im früheren Abschnitt erörtert, hielten sie einer Nachprüfung unsererseits auch nicht stand. Die Annahme, daß das Tetaniegift Antigencharakter besitzt, müssen wir nicht nur in Anbetracht unserer eigenen negativen Versuche, sondern auch auf Grund theoretischer Erwägungen ablehnen.

Die neueren Untersuchungen fahnden nach dem bei der Epithelkörper tetanie in Aktion tretenden Gifte im intermediären Stoffwechsel.

Daß der Harn tetaniekranker Tiere Ammoniak in vermehrter Menge enthält, ist von zahlreichen Experimentatoren nachgewiesen worden. *Berkeley* und *Beebe* fanden die Tetanie bei reiner Fleischkost stärker ausgeprägt und gleichzeitig eine auffällige Vermehrung der  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung. Sie sind der Meinung, daß bei der Tetanie Derivate des Eiweißes, die Purinbasen oder das Ammoniak als toxische Substanzen wirken. Die durch Injektion von  $\text{NH}_3$  oder Xanthin infolge seiner Einwirkung auf die quergestreifte Muskulatur erzeugten Krankheitssymptome konnten durch Ca- oder Sr-Salze ebenso gebessert werden wie die parathyreoprive Tetanie. Die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes fehlt aber vollständig.

*Frouin (h)* fand bei thyreoparathyreopriven Tieren die Ausscheidung von Ammoniak und Karbaminsäure im Harne vermehrt und will die Tetanie als Karbaminsäurevergiftung betrachten. Durch karbaminsaures Natrium in der Menge von 3—4 g konnte er schon nach 24—48 Stunden nach der Entfernung des Schilddrüsenapparates eine typische Tetanie erzeugen. Nach gleichzeitiger Darreichung dieses Salzes und eines löslichen Kalziumsalzes erschien bei den gleichen Tieren kein Zeichen von Tetanie.

*A. J. Carlson* und *Clara Jacobson (a)* haben im Jahre 1910 darauf hingewiesen, daß die Tetanie nach Parathyreoidektomie, die Vergiftung mit Ammoniaksalzen und die Fleischintoxikation bei Tieren mit *Eckscher* Fistel untereinander große Ähnlichkeiten aufweisen. Sie fanden bei thyreoidecto-

mierten Katzen und Füchsen, sobald diese Tiere die typischen Erregungserscheinungen zeigten, im Blute einen erhöhten Ammoniakgehalt im Vergleiche zu normalen Tieren. Eine Vermehrung der  $\text{NH}_3$ -Menge im Blute bei parathyreopriven Hunden konnten auch *Mac Callum* und *Voegtlin (b)* konstatieren. *Carlson* und seine Mitarbeiter haben weiterhin festgestellt, daß die Leber von tetaniekranken Tieren eine deutliche Herabsetzung der ammoniakzerstörenden Kraft zeigt. Diese wurde durch die Ermittlung des Harnstoffbildungsvermögens der überlebenden Leber im Durchblutungsversuche unter Zusatz von Ammoniumkarbonat bestimmt. Auf Grund dieser Ergebnisse haben sie einen Zusammenhang zwischen der Tetanie und einer Störung der Leberfunktion in dem Sinne angenommen, daß die Tetanie durch eine Verminderung der Ammoniakzerstörung in der Leber und durch eine Akkumulation dieser Substanz im Blute zustande komme. Diese Anschauung schien noch durch die Versuche von *Clara Jacobson (a)* gestützt, welche fand, daß die Konzentration des Ammoniak im Blute von Katzen und Hunden, bei denen durch intravenöse Injektion von Ammoniak tetanieähnliche Krämpfe erzeugt worden sind, identisch war mit jener bei der parathyreopriven Tetanie.

In einer weiteren Arbeit fanden aber *Carlson* und *Jacobson (b)*, daß der Ammoniakgehalt des Blutes bei Hunden während der Tetanieanfalle nicht gesteigert ist (untersucht nach der Methode *Folin* und mit *Nesslers* Reagens), sondern sich innerhalb der normalen Schwankungsbreite hält. Sie stellten ferner fest, daß Kalziumsalze einen viel geringeren hemmenden Effekt auf die Ammoniakkrämpfe ausüben, als auf die Tetaniekrämpfe. Sie zeigten, daß zwischen der Tetanie und den Ammoniakkrämpfen wesentliche Unterschiede bestehen. Bei der Ammoniakvergiftung ist eine größere, namentlich gegen akustische Reize auffällige und lange Zeit anhaltende Übererregbarkeit anzutreffen, welche bei tetaniekranken Tieren fehlt. Nach Durchschneidung des oberen Brustmarkes bleiben die tetanischen Krämpfe im Hintertier aus, während die Ammoniakkrämpfe auch in den unterhalb der Durchtrennungsstelle gelegenen Gebieten fort dauern. Nach diesen Befunden ist eine Identität von Tetanie und Ammoniakvergiftung wohl kaum anzunehmen. Wie *C. Jacobson (c)* neuestens nachwies, verschwindet in das Blut injiziertes  $\text{NH}_3$  sehr schnell aus dem Blute, und zwar in ungefähr gleichem Tempo bei normalen und bei thyreoidektomierten Tieren.

Von weiteren Untersuchungen dieser Frage sind noch folgende anzuführen:

*Albertoni (a, b)* konnte bei der Bestimmung des Ammoniakgehaltes bei totalektomierten Tieren keine die normalen Schwankungen übersteigenden Werte antreffen; in einer neueren Versuchsreihe (*c*) fand er sogar bei parathyreoidektomierten Tieren meist eine verminderte Ammoniakmenge im Blute.

*Medwedew* fand zwar auf der Höhe der Tetanieanfalle nach der totalen Thyreoparathyreoidektomie die Ammoniakmenge etwas vermehrt,

doch weniger als bei Hungertieren. Dieser Autor teilt die Beobachtung mit, daß im oxalathältigen Blute schilddrüsenloser Tiere — unter Beobachtung vollständiger Asepsis bei der Entnahme und der Aufbewahrung — bei der Temperatur von 36—38° eine progressive Zunahme des  $\text{NH}_3$ -Gehaltes festgestellt werden kann. Die Ammoniakentwicklung beginnt unmittelbar nach der Blutentnahme, dauert ungefähr 20 Stunden und bleibt dann stationär. Nach *Medwedew* gehen im Blute normaler Tiere gleichzeitig zwei Prozesse vor sich: eine Abspaltung von  $\text{NH}_3$  infolge von Desamidierungsprozessen und eine Bindung von  $\text{NH}_3$ , die durch Vorgänge synthetischen Charakters bedingt wird. Zur Erklärung beider Erscheinungen ist das Vorhandensein von zwei Katalysatoren, einer Desamidase und deren Antiferment anzunehmen. Im Blute schilddrüsenloser Tiere fehlt das Antiferment vollständig und der durch die Desamidase bedingte Prozeß wird nicht durch den entgegengesetzten Vorgang kompensiert. Der Schilddrüsenapparat ist dasjenige Organ, welches das Antiferment unmittelbar liefert oder die Bildung desselben beeinflusst.<sup>1)</sup> Die Entwicklung von freiem Ammoniak beim Fehlen des Schilddrüsenapparates könnte schon *intra vitam* in den Gefäßen vor sich gehen und bei dem Zustandekommen der Tetanieerscheinungen eine Rolle spielen. Aus den negativen Ergebnissen der  $\text{NH}_3$ -Bestimmung können keine Schlüsse auf den Umfang der *intra vitam*  $\text{NH}_3$ -Bildung gezogen werden.

Bei sehr genauer Untersuchung des Stoffwechsels nach der Parathyreoidektomie fand auch *J. Greenwald (a)* keine Vermehrung des Blutammoniaks, nur eine geringe Vermehrung der Ammoniakausscheidung im Harn, wohl aber eine vermehrte Ausscheidung von Stickstoffverbindungen unbekannter Natur, ein Befund, den der Autor auf eine geringere Tätigkeit der Leber zurückführt. *Greenwald* betont ausdrücklich, daß seine Versuche die Ansicht, daß die parathyreoprive Tetanie eine Ammoniak- oder Karbaminsäurevergiftung sei, nicht stützen. Nach seinen Befunden ist die verminderte Phosphorausscheidung die am meisten in die Augen springende Veränderung des Stoffwechsels nach der Parathyreoidektomie, so daß nach seiner Auffassung erst eine nähere Untersuchung darüber, in welcher Form der Phosphor zurückgehalten wird, einiges Licht auf die Funktion der Epithelkörperchen werfen dürfte. In weiteren Arbeiten zeigt derselbe Autor (*c, d*), daß die Phosphorretention eine primäre Störung und nicht die Folge der Alkaliretention ist. Bei parathyreoidektomierten Tieren fand er kurz nach der Operation den Gesamt-P-Gehalt des Blutes erheblich vermehrt, wobei die Vermehrung die anorganischen Phosphate betraf, während die Phosphatide unverändert blieben. In neueren Versuchen hebt *Greenwald* die Ungiftigkeit selbst sehr großer Dosen von Natriumphosphat

<sup>1)</sup> Im Gegensatz hierzu meint *Slosse (b)*, daß die Schilddrüse ein desamidierendes Hormon produziert. Über den Ferment-Antifermentgehalt des Bluteserums nach der Thyreoparathyreoidektomie liegen neuere Untersuchungen von *Petersen, Jobling* und *Eggstein* vor.

hervor und in einer letzten Mitteilung (*g*) zeigt er, daß die Inosinsäure, eine im Muskel enthaltene Substanz, die bei ihrer Spaltung Pentosephosphorsäure liefert, das toxische Agens nicht sein kann.

Nach neueren Versuchen von *Binger* erzeugen Natriumorthophosphatlösungen (u. zw. am meisten das neutrale  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ , weniger das alkalische  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) intravenös injiziert beim Hunde Tetanieerscheinungen und eine Abnahme des Ca-Gehaltes des Blutes (die saure  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Lösung nur Ca-Abnahme ohne Tetanie). Nicht die Ca-Ver minderung, sondern eine spezifische Wirkung der Phosphationen wäre als Ursache der tetanieartigen Muskelsymptome in Betracht zu ziehen.

In den Versuchen von *J. V. Cooke* fand sich bei thyreoidektomierten Tieren eine ausgesprochene und konstante Vermehrung des N im Harn, dabei aber eine absolute Vermehrung des Ammoniak und eine Vermehrung des Ammoniak-N im Verhältnisse zum Harnstoff-N. Bei zwei Tieren wurde nach dem Ausbruche der Tetanie zur Zeit der vermehrten Ammoniakausscheidung Milchsäure im Harn nachgewiesen. Die Vermehrung der Ammoniakausscheidung in den Versuchen von *Cooke* möchte *Greenwald* auf seine besondere Versuchsanordnung (hungernde Tiere, Katheterisation) zurückführen.

*Morel (e, g)* konstatiert im Harn parathyreoidektomierter Hunde drei Tage nach der Operation gleichfalls eine Vermehrung des Gesamt-N, relative Vermehrung des Ammoniak-N, Verminderung der Harnstoffausscheidung, Vorhandensein von Milchsäure, im Blute Vermehrung des Ammoniakgehaltes. Es finden sich somit alle Erscheinungen der Azidose, die in konstanten Beziehungen zu der Schwere und Dauer der durch die Parathyreoidektomie bedingten Krankheitserscheinungen stehen. *Morel* gibt an, daß man die Lebensdauer ektomierter Hunde, die nach seinen Erfahrungen gewöhnlich 9 Tage beträgt, bis auf 2 Tage verkürzen kann, wenn man die Azidose durch Zufuhr von Oxybuttersäure vermehrt, oder durch Verminderung der Azidose mittels Natrium bicarbonicum verlängern kann.

Überblicken wir die hier ausführlich wiedergegebenen Befunde über die Veränderungen des intermediären Eiweißstoffwechsels bei der Parathyreoidektomie, so kann wohl die Schlußfolgerung gezogen werden, daß bei dieser Erkrankung eine schwere Stoffwechselstörung besteht, die ihren Ausdruck in der nachgewiesenen Azidose findet — *Segale (b)* konnte eine Vermehrung der  $\text{H}^+$ -Ionen im Blute bei parathyreopriven Hunden allerdings erst sub finem vitae nachweisen —, die ihrerseits vielleicht durch die Muskelkrämpfe noch vermehrt wird. Zur Neutralisation der im Organismus entstandenen intermediären Substanzen saurer Natur dient dann das Ammoniak, das vielleicht infolge der bestehenden Leberschädigung seiner Umwandlung in Harnstoff entgeht. Es scheint aber keineswegs bewiesen, daß der Ausfall der Epithelkörperchenfunktion in erster Reihe eine Störung der Harnstoffbildung in der Leber verursacht. Ebenso wenig

konnten bisher hinreichende Anhaltspunkte dafür gewonnen werden, daß die Epithelkörperchen selbst eine entgiftende Aktion ausüben.

Zu ganz analogen Schlußfolgerungen gelangen neuestens *Wilson, Stearns* und *Thurlow*, sowie *Wilson, Stearns* und *Janney (b)* auf Grund ihrer Untersuchungen, in welchen an parathyreidektomierten Hunden einerseits das Säuren-Basen-Gleichgewicht im Blute mit Hilfe der Bestimmung der Dissoziationskonstante des Oxyhämoglobins nach *Barcroft*, der alveolären  $\text{CO}_2$ -Spannung und der  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration im Blute, andererseits die Säure- und Ammoniakausscheidung im Harne festgestellt wurde. Sie fanden, daß nach der Epithelkörperentfernung zunächst eine plötzliche Verminderung der Säure- und  $\text{NH}_3$ -Ausfuhr, eine Verminderung der  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration im Harne, ein Zustand der Alkalosis eintritt, der mit dem Einsetzen der tetanischen Krämpfe durch die sauren Produkte der Muskel-tätigkeit neutralisiert wird. In dem Stadium der akuten Tetanie ist die Säure- und Ammoniakexkretion gesteigert, die Wasserstoffionenkonzentration im Harne vermehrt und es resultiert ein Zustand der Azidose, die zu einem Rückgang der Tetanie führt. Säure- oder Ca-Salzinjektion wirken in der gleichen Weise bessernd, während Alkalien (Na, K) die Tetanieerscheinungen steigern.

In Übereinstimmung damit stehen die neueren Versuchsergebnisse von *Togawa (a)*. Er fand, daß nach der Thyreoparathyreidektomie bei Hunden, wenn die Erscheinungen der Tetanie manifest sind, eine Azidosis und daneben eine Steigerung des antitryptischen Vermögens und des Reststickstoffes im Blutserum nachzuweisen ist. Fehlten die tetanischen Symptome, so war ein leichter Grad von Alkalosis und zugleich eine Verminderung der letztgenannten Werte vorhanden.

*Hastings* und *Murray* erhielten nach der Thyreoparathyreidektomie an einer Serie von Hunden folgende Ergebnisse: Die Wasserstoffionenkonzentration des Plasmas blieb innerhalb normaler Grenzen. Das  $\text{CO}_2$ -Bindungsvermögen des Blutes war in geringem Grade vermindert, doch nur unmittelbar nach der Operation und während der Hyperpnoe im Beginn der Tetanie. Andere Veränderungen der Alkalireserven konnten nicht gefunden werden. Hier sei schon bemerkt, daß diese Experimentatoren eine Verminderung des Ca-Gehaltes des Blutserums von 11 auf 5 mg in 100  $\text{cm}^3$  Serum, eine Vermehrung des Phosphor- und Schwefelgehaltes im Blute und auffallenderweise eine postoperative Hyperglykämie konstatieren. Sie gelangen zu der Schlußfolgerung, daß die Theorie des gestörten Säure-Basen-Gleichgewichts bei der Tetanie keine hinreichende Grundlage hat, während gewisse Symptome der gesteigerten Erregbarkeit des sympathischen und parasympathischen Systems, sowie theoretische Überlegungen auf einen Zusammenhang der Tetanie mit der relativen Konzentration gewisser Ionen hinweisen.

*Howland* und *Marriot* konnten bei der Untersuchung der  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration tetanischer Kinder die behauptete „Alkalosis“ nicht nachweisen, doch fanden sie, daß bei echter Azidose der Kinder die Zufuhr

von großen Dosen von Natriumbikarbonat (0.13—0.84 g pro Körperkilo in 24 Stunden) gesteigerte elektrische Erregbarkeit und sogar Karpopedal-spasmen erzeugt. *P. S. Henderson (b)* kam jedoch bei der gleichen Versuchsanordnung zu durchaus negativen Resultaten.

Hier sei auf Untersuchungsreihen hingewiesen, welche vom Gesichtspunkte der Alkalose die Pathogenese der gastrischen Tetanie aufzuklären suchen.

*Mc Cann*, der bei parathyreoidektomierten Hunden einen Anstieg des  $\text{CO}_2$ -Bindungsvermögens des Blutplasmas konstatieren konnte, erhob den gleichen Befund an solchen Tieren, bei welchen Operationen am Magen zu einer Fernhaltung des sauren Magensaftes vom Duodenum geführt hatten, wobei tetanische Erscheinungen beobachtet werden konnten. Seiner Meinung nach spielt bei dem Zustandekommen der durch die Alkalosis erzeugten Tetanie ein Mißverhältnis zwischen Säure- und Alkalisekretion im Magendarmkanal eine wichtige Rolle.

In neuester Zeit beschäftigten sich *Mac Callum, Lintz, Vermilye, Legget* und *Boas* in einer ausführlichen Experimentalarbeit mit dieser Frage. Nach Pylorusverschluß und Fütterung der Tiere durch eine Duodenalfistel sahen sie unter Abnahme des Chlorgehaltes und Anstieg des  $\text{CO}_2$ -Bindungsvermögens des Blutplasmas eine Steigerung der elektrischen Nervenirregbarkeit, spontane Zuckungen und in den meisten Fällen heftige, zum Tode führende Krämpfe. Das Krankheitsbild ähnelte am meisten der Ammoniakvergiftung und weniger der Tetanie. Kochsalzinfusionen (2%) wirkten vorbeugend oder bessernd. Kalziumzufuhr hatte nur eine zeitweilige und geringere Besserung als bei der Tetanie zur Folge. Alkalizufuhr steigerte die Nervenirregbarkeit und beschleunigte das Auftreten verstärkter Krämpfe. Es wird von den Autoren das gestörte Säuren-Basengleichgewicht als Ursache des Symptomenkomplexes angesehen, doch betont, daß die Epithelkörperchenentfernung zu einer Steigerung der Alkalireserven nicht führe.

*Hastings, C. D. Murray* und *H. A. Murray jr.* finden nach dem Pylorusverschluß bei Hunden eine merkliche Steigerung des  $\text{CO}_2$ -Bindungsvermögens und eine Abnahme der Cl-Ionen im Blute, demnach eine Steigerung der Alkalireserven. Zugleich finden sie eine geringe Steigerung der Ca-Konzentration im Serum und eine deutliche Steigerung des Schwefel- und Phosphorgehaltes, während die N-Konzentration vermindert ist.

Nach einem Rückblick auf die neueren Stoffwechseluntersuchungen kann zusammenfassend gesagt werden, daß, wenn auch im Ablaufe der Parathyreoprivie zunächst eine Alkalosis, obzwar nicht konstant, dann aber ziemlich konstant eine Azidosis nachgewiesen wurde, weder die Vermehrung der Ammoniakbildung, noch auch die Steigerung der Ammoniakausfuhr die maßgebenden pathogenetischen Faktoren der Tetanie sein können; speziell das letztere Moment ist wohl zwangloser als Folge der tetanischen Muskelkrämpfe anzusprechen.

Gegen die pathogenetische Bedeutung des Ammoniaks bei dem Zustandekommen der Muskelzuckungen der Tetanie spricht auch die symptom-

matische Differenz gegenüber dem Vergiftungsbilde mit Ammonsalzen (*Biedl und Winterberg*), sowie der von *Noël Paton und Findlay* hervorgehobene Umstand, daß die Muskelzuckungen und Krämpfe nach Ammoniakvergiftung auch in der tiefen Narkose, wenn auch in etwas verminderter Intensität erhalten bleiben, während die tetanischen Erscheinungen in der Narkose nachlassen und auch völlig verschwinden können.

Auf Grund seiner später noch ausführlicher dargelegten Versuche von Säurezufuhr an Hunden und Kaninchen gelangt *H. Elias (c)* zu der Schlußfolgerung, daß das Bild der experimentellen Azidose besonders am Hund in den Erscheinungen des Zentralnervensystems sich fast vollständig mit dem der Tetanie deckt. Nach seiner Ansicht führt der Verlust aller Epithelkörper zu einer schweren allgemeinen Stoffwechselstörung, zu einer ausgesprochenen Azidose mit Ca-Verlusten, Übererregbarkeit und damit zur schweren Tetanie. Bei geringeren Epithelkörperchenschädigungen kann sich das Gleichgewicht wieder herstellen, die entstehende Azidose ist zu gering, die Tetanie ist latent, eventuell ganz symptomlos; kommt aber zu diesem Zustand durch eine andere Ursache eine Säuerung hinzu, wie etwa durch Übermüdung, Fieber, Gravidität, Vergiftung, Darmstörung, Hunger usw., so sind die zwei anscheinend wichtigsten Bedingungen zur Entstehung der Tetanie wieder gegeben und es kommt zum Anfall.

Besonderes Interesse beansprucht eine neueste Mitteilung von *S. B. Grant und A. Goldmann*.<sup>1)</sup> Sie konnten am Menschen durch eine 15 bis 16 Minuten dauernde forcierte Atmung Symptome der Tetanie (*Fußklonus, Chvostek, Trousseau, Erb*) und in einem Falle sogar tetanische Krämpfe experimentell erzeugen. Im Blute war infolge der starken Abnahme der alveolären Kohlensäurespannung eine kolorimetrisch nachweisbare Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration und eine Verminderung der Kohlensäurekapazität, im Serum ein mäßiges Ansteigen des Kalkgehaltes nachzuweisen. Der Harn ist alkalisch geworden und die Ammoniakabscheidung war vermindert. Die Autoren betrachten die Alkalose als auslösenden Faktor der Tetanie.

Das Tetaniegift könnte in einer anderen Richtung im intermediären Stoffwechsel in gewissen Eiweißabbauprodukten gesucht werden. Anknüpfend an die von *A. Fuchs (c)* geäußerte Hypothese, daß die endemische Tetanie eine mitigierte Form des chronischen Ergotismus sei, habe ich die Frage nach dem Tetaniegift schon in der 2. Auflage von diesem Gesichtspunkte erörtert und in der 3. Auflage das Nachfolgende ausgeführt:

„Das physiologisch wirksame Prinzip des Mutterkorns, dem die charakteristischen Effekte der Drogue zuzuschreiben sind, ist eine Substanz, welche *Barger und Dale* Ergotoxin genannt haben. Später fanden diese Autoren im wässerigen Secaleauszug noch eine Aminobase, das Parahydroxyphenyläthylamin oder Tyramin, dem gleichfalls eine sehr

<sup>1)</sup> *S. B. Grant and A. Goldmann*, A study of forced respiration: Experimental production of tetany. A. J. P., 52, p. 209, 1920.



starke Wirkung auf die Gefäße und den Uterus zukommt, und endlich eine Base, die ebenso wie die von *Kutscher* aus dem Mutterkorn erhaltene Base dann nicht nur chemisch, sondern neuestens von *Barger* und *Dale* auch pharmakodynamisch mit dem  $\beta$ -Imidazolyläthylamin identifiziert worden ist, einer Aminobase, welche von *Ackermann* durch Fäulnis aus dem Histidin dargestellt wurde und jetzt den Namen Histamin führt.

Die wirksamen Bestandteile des Mutterkorns sind somit außer dem Alkaloid Ergotoxin noch Aminobasen, welche als Eiweißabbauprodukte auch im Organismus vorkommen oder unter besonderen Bedingungen entstehen können und bereits in verschiedenen Organextrakten nachgewiesen sind. In den Aminobasen könnte vielleicht das postulierte, aber bisher noch nicht nachgewiesene Tetaniegift gesucht werden.“

Die von *Dale* und seinen Mitarbeitern festgestellten pharmakologischen Wirkungen des Ergotoxins, auf die noch später näher eingegangen werden soll (Reizwirkung auf die glatte Muskulatur, in großen Dosen elektive Lähmung sympathisch-fördernder Nerven), treten bei der intravenösen Injektion von 0.5—0.1 mg dieser Substanz ein. Nach subkutaner Injektion großer Dosen (20—50 mg) sahen *Dale* und *Laidlaw* bei Katzen Erbrechen und Stuhlentleerung, erschwerte Respiration und leichte Narkose mit völliger Erholung. Durch wiederholte subkutane Injektion größerer Dosen von Ergotoxin konnten *Barger* und *Dale* die charakteristische Gangrän des Kammes bei Hähnen erzeugen. Chronische Vergiftungen mit kleinen Dosen wurden bisher nicht versucht.

Über die Wirkung der Amine soll später noch näher berichtet werden. Das Parahydroxyphenyläthylamin oder Tyramin ist nach den Untersuchungen von *Dale* und *Dickson* in vieler Richtung mit dem Adrenalin in der Wirkung identisch. Diese Base erzeugt Blutdrucksteigerung, Kontraktionen der glatten Muskelfasern am Kaninchenuterus und am trächtigen Katzenuterus, eine Hemmung der glatten Muskulatur am Säugtierdarm und am nicht graviden Katzenuterus. Untersuchungen über die Wirkung der chronischen Einverleibung liegen bisher nicht vor.

Die Wirkungen des Histamins bestehen nach den Untersuchungen von *Dale* und seinen Mitarbeitern bei den meisten Tieren (Karnivoren, Affen, Hühnern, nicht bei Kaninchen) in einer durch Gefäßerweiterung bedingten Blutdrucksenkung, ferner in einer Erregung des Herzvagus und der glatten Muskulatur der Bronchien, sowie anderer glatten Muskelfasern. Am isolierten vaginalen Meerschweinchenuterus und am nichtgravidem Katzenuterus in situ erzeugt das Histamin eine tonische Kontraktion. Endlich regt das Histamin eine geringfügige Speichel- und Tränensekretion an, welche durch Atropin aufgehoben wird. Aus den Untersuchungen von *Fröhlich* und *Pick (a)* ergibt sich ferner, daß die intravenöse Applikation des Histamins sowie anderer Substanzen basischen Charakters, z. B. von Pepton in analoger Weise wie der anaphylaktische Shock zu einer mitunter bis zur völligen Aufhebung gehenden Verminderung der Erregbarkeit vegetativer Nervenendapparate führt.

Die Folgen der chronischen Vergiftung mit Histamin sind bisher auch nicht näher studiert worden. In einigen orientierenden Versuchen konnte ich nach in Tagesintervallen wiederholten subkutanen Injektionen von 1—2 mg  $\beta$ -Imidazolyläthylamin bei Katzen eine erhöhte Erregbarkeit peripherer Nervenstämme, fibrilläre Zuckungen in einzelnen Muskeln und auch das typische Schütteln der Pfoten beobachten. Doch muß betont werden, daß die Anzahl meiner Versuche zu gering ist und daß vor allem die histologischen Befunde der Epithelkörperchen noch fehlen. Diese Versuche sind nicht zum Abschluß gelangt. Die histologischen Präparate der Epithelkörperchen der mit Histamin chronisch vergifteten Tiere sind in Verlust geraten. Eine Wiederholung und Fortsetzung der Versuche scheiterte u. a. daran, daß ich mir unter den damals herrschenden Verhältnissen die notwendigen Histaminmengen nicht beschaffen konnte. Inzwischen sind sie durch gleich zu erörternde neuere Forschungsergebnisse überholt und eigentlich gegenstandslos geworden.

Mit Rücksicht auf die noch in anderen Richtungen in Frage kommende pathogenetische Bedeutung dieses biogenen Amins scheint es mir trotzdem nicht unwichtig, einige Daten über das Histamin hier anzuführen.

Das Histamin wird von manchen als eine in der normalen Dünndarmmukosa vorkommende Substanz angesehen. *Resch* konnte Histamin in der Darmschleimhaut des Säuglings nachweisen. Sicherlich wird es in der Dünndarm- und Bronchialschleimhaut, nicht aber im Magen oder Dickdarm resorbiert (*Busson* und *Kirschbaum*).<sup>1)</sup> Nach subkutaner Zufuhr wird es als inaktives Imidazolderivat im Harn ausgeschieden (*Guggenheim* und *Löffler*) (*b*). Im normalen Darmkot findet sich kein Histamin, wohl aber in diarrhoischen Stühlen [*Eppinger* (*a*)], bei gewissen Formen der Konstipation (*Mutch*) und nach gastrischen Tabeskrise[n] [*Holmes* (*a*)].

*Berthelot* und *Bertrand* (*a*) isolierten aus Stühlen von normalen oder an gastrointestinalen Störungen leidenden Individuen ein Bakterium, welches dem *Bac. pneumoniae* Friedlaender nahesteht und das sie als *Bac. aminophilus intestinalis* bezeichnen. Reinkulturen auf histidin-haltigen Nährböden zeigten die physiologischen Wirkungen des  $\beta$ -Imidazolyläthylamins, indem sie Meerschweinchen bei intravenöser Injektion blitzartig unter den Erscheinungen der Lungenblähung töteten. Es gelang auch, noch ein zweites Bakterium aus Stuhlmaterial reinzuzüchten, welches ebenfalls Histidin (Imidazolylaminopropionsäure) zu dekarboxylieren, d. h. in  $\beta$ -Imidazolyläthylamin umzusetzen vermag; diese Eigenschaft dürfte demnach mehreren Darmmikroben zukommen. *Mellanby* und *Twort* sind auf Grund ihrer Versuche der Ansicht, daß das Histamin im Magendarmkanal infolge der Zerlegung des Histidins durch einen bestimmten Bazillus erzeugt wird. Beim Meerschweinchen und wahrscheinlich auch bei den meisten Säugetieren findet sich dieser unbewegliche, gramne-

<sup>1)</sup> *Busson* und *Kerschbaum*, Studien über Anaphylaxie. C. f. B., 65, p. 507, 1921.

gative, der Coli-Typhusgruppe angehörige Bazillus im ganzen Intestinaltraktus vom Duodenum abwärts. Die Bildung des Histamins erfolgt bei alkalischer Reaktion im Darmkanal. Unter normalen Verhältnissen wird diese Substanz durch die Produkte der Leber unschädlich gemacht; unter pathologischen kann ihre Anhäufung im Darm eintreten und Vergiftungssymptome auslösen.

Nach *Barger* (Bioch. Arbeitsmeth. 8) hat *O'Brien* etwa 30 verschiedene Arten von Darmbakterien auf ihre Fähigkeit geprüft, Histidin zu entkarboxylieren und etwa ein Drittel in dieser Hinsicht mehr oder weniger wirksam gefunden. Darunter waren 3 Rassen der Bacterium Coli-Gruppe imstande, Histidin fast quantitativ in das Amin umzuwandeln.

*Eppinger* (a) konnte mit Histamin eine interessante Hautreaktion demonstrieren; nach Auftupfen einer 1 $\frac{0}{00}$ igen Lösung auf eine geritzte, nicht blutende Hautstelle entsteht eine juckende Urticariaquaddel, nach subkutaner Injektion überdies noch eine über den ganzen Körper verbreitete Hautrötung. Er macht auf die Möglichkeit aufmerksam, daß die bei Darmerkrankungen vorkommende Urticaria durch das Histamin hervorgerufen sein könnte.

*Hess* und *Müller* konnten an Meerschweinchen und Ratten die blutkörperzerstörende, anämisierende Wirkung der fortgesetzten Zufuhr von kleinen Dosen biogener Amine, speziell auch des Tyramins und Histamins nachweisen, während nach ihren Untersuchungen die aromatischen Diamine Kapillargiftwirkungen (Bluteindickung und Ödeme) entfalten.

Für die hier erörterte Frage sind die experimentellen Untersuchungen über die Pathogenese der Spasmophilie von *Resch* von Interesse. Er fand bei Feststellung des Einflusses von Histamin, Tyramin, Äthylamin, des sog. Tenosin (einer Mischung von 0.003 g Tyramin mit 0.0001 g Histamin), Cholin und Hypophysin auf die galvanische Erregbarkeit des Kaninchenschiadicus, daß nur das Tyramin und Hypophysin eine Übererregbarkeit erzeugen, das Tenosin keine Änderung und die übrigen Substanzen eine Herabsetzung der Erregbarkeit bewirken. Er möchte das Tyramin vermutungsweise als das die Spasmophilie auslösende toxische Agens ansehen. Hingewiesen sei auf die gleiche Wirkungsweise des Hypophysins, dessen Gehalt an Histamin an anderer Stelle dargelegt werden soll.

Endlich wäre noch zu erwähnen, daß *E. L. Backman* (g) (unter *L. Ashers* Leitung) das Blutplasma und Serum thyreopraver und thyreoparathyreopraver Kaninchen in Bezug auf ihre Wirkungen auf die Automatie des Kaninchendarmes untersucht hat und „mit Hilfe dieser biologischen Methode als ausgeschlossen ansieht, daß im Zustande der Tetanie Stoffe der bis jetzt untersuchten Art der proteinogenen Amine und Alkaloide im Blute kreisen.“

Für die Annahme, daß das Tetaniegift in gewissen Abbauprodukten des Eiweißstoffwechsels zu suchen sei, sprachen vor allem die Befunde von *W. F. Koch* (a, b), der im Harne von parathyreoidektomierten Hunden in einzelnen Fällen toxische Basen, wie Histamin, Cholin, Neurin,

Dimethylguanidin, Guanidin, Butylamin oder Methylguanidinpropylamin, in allen Fällen aber Methylguanidin nachweisen konnte. Diese Substanz, welche im normalen Menschen- und Hundeharn nach *Engelard* in der Menge von etwa 0,007 g des Golddoppelsalzes im Liter anzutreffen ist, fand *Koch* in der Menge von 1,9 g pro Liter im Harne eines ektomierten Hundes, in 5 anderen Fällen war die Menge des Methylguanidins zwar geringer, dabei fanden sich aber andere Guanidinbasen, so daß die Menge des gesamten Guanidinstickstoffs stark vermehrt war. Nach der Ansicht von *Koch* bewirken diese enteral oder parenteral entstandenen Amine die heftigen Vergiftungserscheinungen bei thyreoidektomierten Tieren. Unter normalen Verhältnissen werden diese Substanzen in den Zellen wahrscheinlich durch Bindung an den Zellkern unschädlich gemacht, beim Fehlen der Epithelkörperchen können sie infolge der ausgedehnten Degeneration der Zellkerne (Nukleinatrophie) weder gebunden noch weiter abgebaut werden.

In einer neueren, mir im Original nicht zugänglichen Arbeit äußert *W. B. Koch* die Ansicht, daß die von ihm im Harne gefundenen zwei Substanzen, Methylzyanamid und Trimethylmelanin die pathogenetischen Agentien sein könnten. Er meint, Methylzyanamid wird im Organismus physiologisch gebildet und verwendet, nach der Parathyreoid-ektomie häuft sich diese Substanz in toxischen Mengen an und führt zur Erkrankung und zum Tode der Tiere.

*Heyde (b, c)*, der (in *Kutschers* Laboratorium) im Harn von schwer verbrühten Tieren Methylguanidin nachweisen konnte, ist auf Grund von Versuchen mit dieser Substanz an Mäusen und Meerschweinchen zum Resultat gelangt, daß an den giftigen Prinzipien des Verbrennungsharns im wesentlichen Methylguanidin beteiligt ist und daß dieser Körper zu den Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks wahrscheinlich in Beziehung steht. Er experimentierte allerdings mit relativ hohen Dosen und selbst bei Anwendung solcher fand *Löwit (c)*, daß zwischen der Methylguanidinvergiftung und dem anaphylaktischen Shock erhebliche Unterschiede bestehen, da die für den letzteren beim Meerschweinchen charakteristischen Erscheinungen des Bronchialmuskelkrampfes nach Methylguanidin nicht zu beobachten waren.

Für das Zustandekommen der muskulomotorischen Reizerscheinungen bei der Parathyreoprivie konnten wohl die Guanidinkörper als toxische Agentien in erster Reihe in Betracht gezogen werden, zumal angesichts

der charakteristischen Reizwirkung des Guanidins  $\left[ \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array} \right]$  auf die quergestreifte Muskulatur.

Die Untersuchungen von *Gergens* und *Baumann*, sowie von *Putzeys* und *Swaan* im Jahre 1876 haben gezeigt, daß nach der Injektion einer Guanidinlösung im Bereiche der quergestreiften Muskulatur Zuckungen

auftreten, welche sich bei Fröschen einerseits und bei Warmblütern andererseits einigermassen different äußern. Bei Fröschen treten nach der Injektion von 1,2—5 mg salzsauren Guanidins in den Rückenlymphsack nach etwa einer Viertelstunde an den Injektionsstellen, dann am Oberschenkel fibrilläre Zuckungen auf, zunächst in großen Zeitintervallen, später an Intensität und Frequenz gesteigert und über den ganzen Körper verbreitet. Nach etwa 3—4 Stunden verlieren die Zuckungen an einzelnen Stellen den fibrillären Charakter, es zucken nunmehr ganze Muskeln, so daß durch klonische Krämpfe Bewegungen der Gelenke zustande kommen. Bei Säugetieren treten die allgemeinen klonischen Krämpfe gegenüber den fibrillären Zuckungen in den Vordergrund; letztere werden beim Kaninchen überhaupt nicht beobachtet. Es war bereits den ersten Experimentatoren bekannt, daß beim kurarisierten Frosch das Guanidin überhaupt keine Wirkung ausübt und sowohl die fibrillären Zuckungen als auch die Krampfbewegungen in jedem Stadium der Guanidinvergiftung durch Kurare zum gänzlichen Verschwinden gebracht werden können. *Rothberger (b)* untersuchte die antagonistische Wirkung des Guanidins gegenüber dem Kurarin und fand, daß die beim Frosch so charakteristischen sehr heftigen faszikulären Zuckungen beim Warmblüter in dieser Intensität nicht vorkommen. Fibrilläre, d. h. kleinste Muskelpartien betreffende und durch Kurare nicht unterdrückbare Muskelzuckungen (Flimmern) hat er nur einmal an der Katzenszunge gesehen. Auch die Zuckungen von großen Muskelgruppen sind bei der Katze deutlicher als beim Kaninchen. Das Guanidin konnte er aus der Wiederherstellung der spontanen Atmung und aus dem Wiedererregbarwerden der intramuskulären Nervenenden zweifellos als Antagonisten des Kurare erkennen. Doch betont er ausdrücklich, daß diese Substanz die Kreislauforgane schwer schädigt und auf das Zentralnervensystem eine in Krämpfen, Dyspnoe, Erbrechen, Pupillenerweiterung sich äußernde, anfänglich reizende und bald darauf eine bis zur Lähmung fortschreitende erregbarkeitsherabsetzende Wirkung entfaltet.

Eine genauere Analyse des Angriffspunktes des Guanidins ist am Frosch von *Fühner* 1907 unternommen und, da seine Schlußfolgerungen von *Camis* bestritten wurden, 1911 in neuen Versuchen nochmals exakt durchgeführt worden. Er gelangt zum Schluß, daß der Angriffspunkt der peripher erregenden Guanidinwirkung die motorische, nach Nervendurchschneidung degenerierende Nervenendigung sei. Nach einiger Zeit nach dem Eingriff kann das Guanidin auf Muskeln, deren Nerv durchschnitten worden war, wieder reizend wirken. Diese neuerliche Einwirkung ist entweder auf Nervenregeneration zurückzuführen oder stellt pathologische Erscheinungen des degenerierenden Muskels dar. Diese pathologischen, auch in der klinischen Neuropathologie als fibrillär bezeichneten Zuckungen ließen sich nach *Fühner* dadurch charakterisieren, daß sie durch Guanidin nicht verstärkt und durch Kurarin nicht unterdrückt werden. *Fühner* zeigt des weiteren, daß kleine Dosen von Guanidin

nur die motorischen Nervenenden erregen, große Dosen auch eine zentral erregende Wirkung besitzen, die sich in krampfhaften Zuckungen äußert. Auf die zentrale Erregung folgt zentrale Lähmung. *Fühner* verdanken wir auch eine Methode für den Nachweis des Guanidins auf biologischem Wege.

Im Jahre 1914 veröffentlichte *A. Fuchs* unter dem Titel „Über einen experimentell toxischen choreiformen Symptomenkomplex beim Tier“ die Resultate von Beobachtungen über die Guanidinwirkung an warmblütigen Tieren, welche er im Institute für experimentelle Pathologie in Wien unter meiner Leitung durchgeführt hatte. Da diese Arbeit allem Anscheine nach völlig unbekannt geblieben ist und ihr Inhalt sowie ihre Schlußfolgerungen zwar nicht dem Wortlaut nach, doch ihrem Sinne nach, wie wir sehen werden, in der Frage des Tetaniegiftes eine große Bedeutung erlangt haben, soll sie im Folgenden des Näheren mitgeteilt werden. *Fuchs* findet, daß das Guanidin am besten bei jungen Katzen im Alter von wenigen Monaten subkutan in der Menge von 0.1 g pro Kilo Tier täglich injiziert eigenartige Krampferscheinungen erzeugt. Nach einer verschieden langen Latenzzeit, welche zwischen vier und acht Tagen schwankt, stellen sich bei sonst anscheinend vollkommen ungestörtem Befinden der Tiere, normaler Freßlust, normalem psychischem Verhalten die ersten abnormen Bewegungserscheinungen an den distalen Teilen der Extremitäten ein. Bei diesem Vorgehen sind niemals fibrilläre Zuckungen an den Muskeln zu beobachten, vielmehr handelt es sich um koordinierte, scheinbar willkürliche Bewegungen ganzer Muskelgruppen, welche sich nicht anders als mit der klinischen Bezeichnung choreatischer Bewegungen charakterisieren lassen. So wie bei den Bewegungen, welche wir bei der Chorea minor des Menschen zu sehen gewohnt sind, beobachtet man spreizende Bewegungen der Zehen, Adduktions- und Abduktionsbewegungen, Rotationen in den Gelenken (distal mehr, als proximal), Bewegungen der mimischen Gesichts- und der Kopfmuskeln. Die Bewegungen zeigen keine Spur von Rhythmus, erstrecken sich auf der Höhe der Intoxikation auf die gesamte Körpermuskulatur und werden bei Einwirkung psychischer Reize deutlich verstärkt. Wird in diesem Initialstadium das Gift nicht weiter zugeführt, sondern der Versuch abgebrochen, so überdauern die Bewegungsphänomene den Abbruch des Versuches noch mehrere Tage. Es ist oft noch nach acht Tagen, in einem Fall nach 13 Tagen nach der letzten Injektion deutliche choreiforme Unruhe der Extremitäten beim Erschrecken des Tieres beobachtet worden, welche aber im Ruhezustande kaum wahrnehmbar war.

Eine besondere Erscheinung stellt bei chronischer Intoxikation die psychische Veränderung dar. Die Tiere werden äußerst schreckhaft und jede derartige Erregung steigert sofort die motorische Unruhe. Des weiteren stellen sich bei Fortsetzung des Versuches die höchsten Grade psychomotorischer Erregung ein. Nicht selten tritt auf der Höhe eines Erregungszustandes ein epileptiformer, allgemein konvulsiver Anfall mit Bewußtseins-

verlust auf, aus welchem das Tier bald erwacht. Der epileptiforme Anfall (allgemeine Konvulsionen mit Bewußtseinsverlust) ist oft durch psychische Reize auslösbar. Auffallend leicht gelingt die Narkose mit Äther, welche ja sonst erfahrungsgemäß bei 2500 bis 3000 *gr* schweren Katzen nicht sehr schnell zu erzielen ist. Das unter normalen Verhältnissen zu beobachtende Exzitationsstadium fehlt vollkommen. Nach einem kaum meßbaren, wenige Sekunden betragenden Zeitraume hören die Unruhebewegungen auf und das Tier verliert umsinkend das Bewußtsein. In der Narkose hören die Bewegungen vollkommen auf, auch noch bevor die Narkose eine besonders tiefe genannt werden kann, und sind beim Aussetzen der Ätherzufuhr auch sofort wieder zu beobachten.

Weitere Erscheinungen des chronischen Vergiftungsbildes sind eine gesteigerte Diurese (Harnmenge nicht gemessen) und auffallende Freßunlust. Mehrere Tiere gingen nämlich unter starker Abmagerung zugrunde trotz Aussetzens der Giftdarreichung. Die Appetitlosigkeit scheint sowohl bei subkutaner Injektion als bei durch Sondeneingießung per os bewirkter Zufuhr des Giftes eine gleichstarke zu sein. Bei überlebenden Tieren ist mit dem Wiedereintritte der Genesung gesteigerte Freßlust zu beobachten und die Gewichtseinbuße während des Versuches wird meist wieder sehr bald eingebracht. Auch zweimalige Intoxikationsversuche an demselben Tier verlaufen gleich und werden gut überstanden.

Nach der Mitteilung einiger Versuchsprotokolle sagt *Fuchs*: „Das Guanidin erweist sich demnach als ein Körper, welcher bei Warmblütern, insbesondere bei Katzen, einen choreiformen Symptomenkomplex herbeizuführen vermag. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben festzustellen, ob ein dem Guanidin ähnlicher Körper bei der Chorea des Menschen nachweisbar ist. In Betracht kommt hier bei der Mannigfaltigkeit der Choreanomenklatur wohl nur die Chorea minor, die Chorea gravidarum und ähnliche.

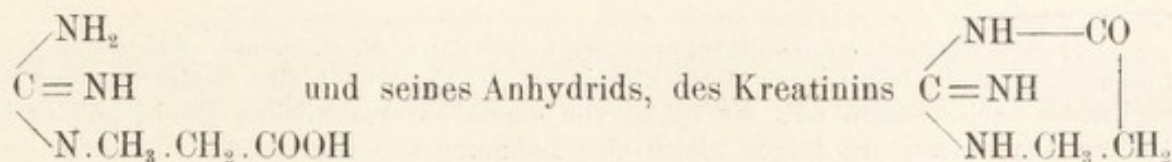
Der durch Guanidin beim Tier erzielbare Symptomenkomplex wird bei längerer Versuchsfortsetzung in ein Krankheitsbild umgestaltet, dessen Hauptsymptome dem Kliniker aus der Pathologie der genannten Choreiformen wohlbekannt sind: die typischen Bewegungen und ihre Steigerung durch psychische Reize, die Symptome der schlaffen Parese, das Fehlen nachweisbarer anatomischer Veränderungen im Zentralnervensystem, die relative Gutartigkeit des Verlaufes, wenn keinerlei Komplikationen bestehen, finden wir beim Guanidinversuche bei rechtzeitigem Abbruche desselben wieder. Das Guanidin erweist sich dadurch als besonders bemerkenswert, daß es bei wechselnder Größe der Dosis an verschiedenen Stellen angreift, sowohl an den Endapparaten des motorischen Nerven im Muskel als offenbar auch im Zentralnervensystem. Neben der erregenden Wirkung kommt dem Guanidin auch eine lähmende zu und schließlich erzeugt es eine Reihe psychischer Störungen im Experiment, deren hauptsächlichsten, der Reizbarkeit und Affektstörung, wir bei den Choreanerkrankungen des Menschen wieder begegnen.“

*Fuchs* meint, daß eine Suche nach Stoffwechselstörungen zum mindesten bei einzelnen Choreaformen vielleicht nicht ganz aussichtslos bliebe, denn man könne auf Grund des Tierexperimentes vielleicht der Vorstellung Raum geben, daß bei bestehender Stoffwechselstörung ein im Organismus gebildetes oder nicht genügend zerstörtes Produkt, welches dem Guanidin nahesteht, das Gift vorstellt, welches die choreatischen Zuckungen bewirkt. Er erwähnt die Möglichkeit der bakteriellen Entstehung des Methylguanidins und erörtert auch die Frage des Nachweises von Guanidin im Blute bei Chorea des Menschen.

In zwei Versuchen von Guanidinintoxikation bei der Katze gelang es ihm, diese Substanz auf dem Wege des biologischen Versuches am ausgeschnittenen Frostmuskelpräparat nach *Fühner* nachzuweisen.

Die Schlußfolgerungen von *Fuchs* lauten: „Die bei Katzen durch chronische Guanidinintoxikation auftretenden Muskelzuckungen und Gliederbewegungen können als choreiforme bezeichnet werden, denn sie unterscheiden sich gar nicht von jenen Bewegungen, welche wir bei der menschlichen Chorea sehen. Auch die Begleiterscheinungen der chronischen Guanidinintoxikation beim Tiere in psychischer Beziehung sind im Wesen solche, welche dem Kliniker von der Chorea her bekannt sind. Ebenso verhält es sich mit den schlaffen Paresen, welche im Tierexperiment durch größere Dosen des Giftes eintreten, wenn die erregende Wirkungs-dosis des Giftes überschritten wird. Das Guanidin ist ein dem menschlichen Organismus nicht artfremdes Gift. Im Kreise des Harnstoff- und Kreatinstoffwechsels ist reichlich Gelegenheit dazu gegeben sowohl, daß das Guanidin übermäßig neugebildet werde, als auch daß es in originaler oder veränderter Form retiniert, mangelhaft ausgeschieden werde. Einzelne Versuche lehren uns das Guanidin als auch durch Bakteriengifte im Organismus entstehend auftreten. Somit besteht volle Begründung dafür, dem Harnstoff-Kreatinstoffwechsel bei der Chorea des Menschen volle Aufmerksamkeit zu widmen.“

Aus dieser Darstellung erhellt, daß es das unbestreitbare Verdienst von *A. Fuchs* ist, für muskulomotorische Reizerscheinungen, die man als choreiforme bezeichnet, die pathogenetische Bedeutung der Guanidinkörper hervorgehoben zu haben. Dieselbe Substanz haben *Noël Paton* und seine Mitarbeiter sicherlich ohne Kenntnis der Arbeit von *Fuchs* als bestimmenden Faktor der charakteristischen Tetaniesymptome ins Auge gefaßt und in ausgedehnten Untersuchungen den Beweis für die Richtigkeit dieser Ansicht zu erbringen gesucht. Ihren Ausgangspunkt bildeten die Beobachtungen *Pekelharings* über die Beziehungen des Kreatins (Methylguanidinessigsäure)





zum Muskeltonus, ferner die Untersuchungen von *Rose*, *Folin* und *Krause*, aus welchen hervorging, daß das Kreatin ein normaler Harnbestandteil ist bei Kindern von 2—15 Jahren zur Zeit, da die Tetanie häufig vorkommt, während im Harn von Säuglingen unter 6 Monaten, bei denen die Tetanie äußerst selten ist, nach den Beobachtungen von *Macadam* das Kreatin stets fehlt, und schließlich der von den meisten Beobachtern hervorgehobene krampffördernde Effekt der kreatinreichen Fleischnahrung bei parathyreopriven Tieren.

*Noël Paton* und *Findlay* bemerken, daß die von *D. Burns* festgestellte Rolle des Guanidinkerns im Kreatin für den Muskeltonus, ferner die aus der alten Literatur bekannte pharmakologische Wirkung des Guanidins und schließlich der oben erwähnte Befund *W. F. Kochs* von Methylguanidin im Harn von parathyreopriven Hunden die Grundlagen für ihre Untersuchungen bildeten. Sie untersuchten die Wirkung des Guanidinchlorhydrats und des Methylguanidinnitrats an Kaninchen, Katzen und Ratten. Sie fanden, daß alle Symptome, welche durch diese Substanzen erzeugt werden, wie namentlich das Zittern und die Muskelzuckungen, die spastische Starre, die Gleichgewichtsstörung und die gesteigerte elektrische Erregbarkeit des neuromuskulären Apparates identisch sind mit den Erscheinungen der parathyreopriven Tetanie. So wie bei der letzteren sind auch bei der Guanidinvergiftung Charakter und Ablauf der Symptome nach der Tierart und nach dem Zeitpunkt variabel, bei einer bestimmten Giftdosis sogar in geringerem Ausmaße als bei der Tetanie. Bei Katzen erzeugen Guanidinsalze in der Menge von 0·03 g pro Kilo intramuskulär injiziert feinstes Zittern, 0·1—0·12 g gesteigerte elektrische Erregbarkeit, Pfotenschütteln und vereinzelte Krämpfe, 0·2 g neben verstärktem Zittern und Krämpfen noch eine spastische Rigidität der Extremitäten und des Schwanzes sowie tetanische Anfälle. Die notwendige Dosis des Methylguanidins ist größer, zirka 0·27 g pro Kilo. Bei intraduraler Applikation sind von Guanidin bereits Mengen von 0·005—0·02 g zur Anfallauslösung hinreichend. Große Giftmengen bewirken nach dem Reizstadium zunehmende Lähmungserscheinungen. Bei Kaninchen muß im allgemeinen eine größere Dosis (0·15—0·3—0·5 g Guanidin pro Kilo intramuskulär) verwendet werden.

Die Prüfung der elektrischen Erregbarkeit, deren Steigerung ein Kardinalsymptom der Tetanie bildet, ergab bei der Guanidinvergiftung ein einheitliches Resultat. Die Variationen der Erregbarkeit waren noch größere als bei der experimentellen Tetanie. Doch konnte mit Guanidin und Methylguanidin, namentlich mit kleinen Dosen, eine Steigerung der Erregbarkeit, insbesondere niedrige Werte für die Öffnungszuckungen gefunden werden, während bei der intensiveren Vergiftung die elektrische Erregbarkeit oft unverändert blieb.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Am Frosehnervmuskelpräparat zeigt neuestens *M. H. Grant*, daß durch Guanidinsulfat nur in bestimmten Konzentrationen (0·125—0·5%) eine Steigerung der Erregbarkeit nachzuweisen ist, die später von einem kurareähnlichen Effekt gefolgt ist. Höhere Konzentrationen zeigen gleich eine Lähmungswirkung.

Es zeigt sich bei der Guanidinvergiftung ebenso wie bei der Tetanie ein Fehlen des Parallelismus zwischen den nervösen Erscheinungen und der Übererregbarkeit. Hier wie dort zeigt die elektrische Erregbarkeit unmittelbar nach den Krämpfen, vielleicht infolge der Ermüdung, eine beträchtliche Abnahme.

Über die Beteiligung des Zentralnervensystems bei der Tetanie werden wir später Näheres hören; hier sei schon bemerkt, daß sie sich auch bei der Guanidinvergiftung darin äußert, daß eine allgemeine Anästhesie, die Durchtrennung des peripheren Nerven oder des Rückenmarks, die Dekapitation und die Dezerebration die gleichen Folgen nach sich ziehen wie bei der Tetanie. Die gleiche antagonistische Wirkung der Kalziumsalze wie bei der Tetanie und schließlich die Tatsache, daß man nach partieller Parathyreoidektomie im Stadium der Latenz durch Guanidin in Mengen, welche bei normalen Tieren nicht wirken, eine manifeste Tetanie erzeugen kann, ergänzen die Beweisführung von *Noël Paton* und *Findlay*, die zum Schluß gelangen, daß zwischen der parathyreopriven Tetanie und der Guanidinvergiftung innige Beziehungen bestehen, etwa in der gleichen Weise wie zwischen der echten Diphtherie und der Diphtherietoxinvergiftung.

Die Mitarbeiter von *Noël Paton* erbrachten nun eine Reihe weiterer ergänzender Beweismomente.

*Burns* und *Sharpe* bestimmten die Menge an Guanidin und Methylguanidin (mit Hilfe einer Modifikation der Methode von *W. F. Koch*) im Blute und im Harn bei Hunden nach der Parathyreoidektomie und im Harn von tetaniekranken Kindern.

Sie fanden eine wesentliche Steigerung, wie ihre Tabelle zeigt. Im Durchschnitt findet sich auf 1000  $cm^3$  in Milligrammen:

Bei Hunden			
	im Blut	parathyreoidectomiert	
normal			
1·0		8·7	
	im Harn		
0·25		1·1	
Bei Kindern			
	im Harn	tetaniekrank	
normal			
0·12		manifest	0·58
		latent	0·38
		genesen	0·12

Eine auffallende Vermehrung des ausgeschiedenen Harnguanidins, hauptsächlich in der Form von Dimethylguanidin, finden neuestens *Findlay* und *Sharpe* bei der Untersuchung eines Falles von idiopathischer Tetanie bei einer Erwachsenen.

*Sharpe* bestimmte den Guanidingehalt der Faeces bei normalen und tetaniekranken Kindern (mit Hilfe der Darstellung des Dimethylguanidin-pikrats aus dem Kotdialysat) und fand in den normalen Faeces nur Spuren oder äußerst geringe Mengen (im Durchschnitt 0·007%), bei 4 Fällen von Tetanie 0·075% auf den feuchten Kot bezogen. Der Tagesdurchschnitt von Dimethylguanidin betrug bei der Tetanie 0·0189 mg.

*G. M. Wishart* untersuchte das Blutserum parathyreodektomierter Tiere auf seinen Guanidingehalt nach der Methode von *Fühner* am überlebenden Froschgastrocnemius. In seinen Versuchsprotokollen sind 8 parathyreidektomierte Hunde verzeichnet; dreimal fand er anhaltendes Zittern des in das Serum eingetauchten Froschmuskels, viermal eine Verlängerung der Muskelzuckung und einmal eine tetanische Kontraktur bei der Einzelreizung. Nur ein Fall war negativ. Das Serum einer parathyreopriven Katze erzeugte Zittern und prolongierte Muskelzuckung. Normales Hunde- und Katzenserum war stets wirkungslos. Seine Schlußfolgerung, daß diese Methode gegen der variablen Empfindlichkeit der Muskeln verschiedener Frösche zum biologischen Nachweis nicht geeignet sei, erscheint demnach nicht begründet. Man wird vielmehr auch in diesem Versuche einen Beweis des gesteigerten Guanidingehaltes des parathyreopriven Blutes erblicken dürfen.

Neuere Versuche von *Houssay (k)* haben allerdings keine eindeutigen Resultate geliefert. Er fand nämlich, daß die Muskeln des südamerikanischen Frosches, *Leptodactylus ocellatus*, weder im normalen noch im parathyreopriven Hundeserum Zuckungen zeigen. Die Muskeln der südamerikanischen Kröte, *Bufo marinus*, zitterten viermal von 8 Versuchen schon im normalen Serum in der gleichen Intensität wie im Serum tetanischer Hunde, hier allerdings häufiger (fünfmal von 6 Fällen).

In den Untersuchungen von *P. S. Henderson (a)* wurde das Gesamtguanidin, das sogenannte freie Guanidin und das Kreatin des Muskels vergleichend bei normalen und parathyreopriven Hunden und Katzen bestimmt. Es ergab sich nach der Parathyreidektomie eine Verminderung des Gesamt- und des freien Guanidins und eine Vermehrung des Kreatins, sowohl absolut als auch im Vergleiche zum Gesamtstickstoff, wie die Tabelle zeigt.

	Guanidin		freies Guanidin		Kreatin		Gesamt N
	ges.	als N	ges.	als N	ges.	als N	
parathyreopriv . . . . .	0·391	0·278	0·0517	0·0368	0·303	0·113	3·185
normal . . . . .	0·565	0·402	0·0839	0·0597	0·249	0·0926	3·790

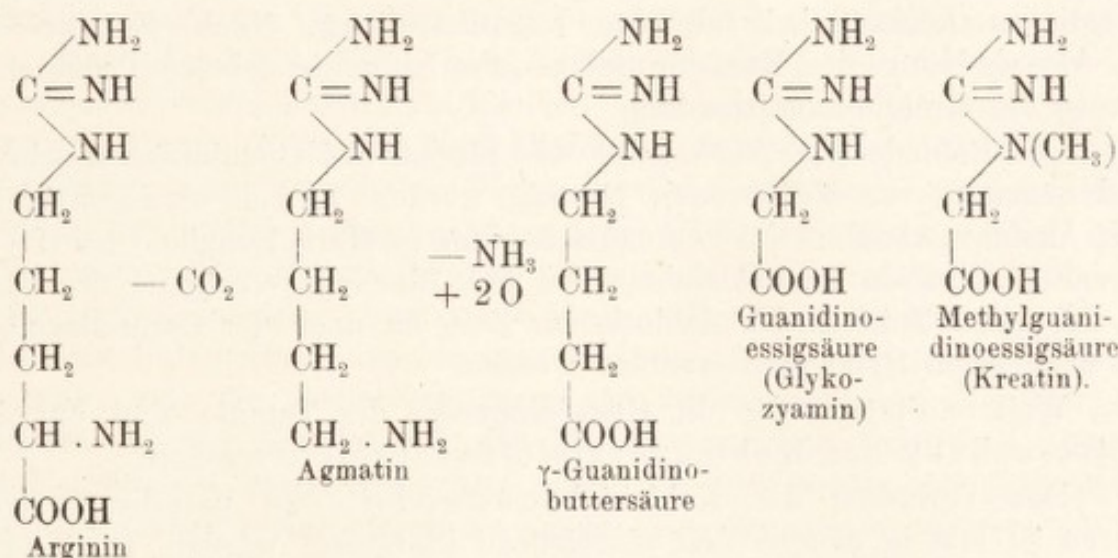
Die Abnahme des freien Guanidinstickstoffs steht in enger Beziehung mit der Zunahme des Kreatins. Die weitaus größere Abnahme des Gesamtguanidins bedeutet entweder eine Ausschüttung des Guanidins aus den Muskeln oder den Verlust der Fähigkeit des Muskels, das anderswo gebildete Guanidin aufzunehmen. In beiden Fällen muß es zu der von

*Burns* und *Sharpe* nachgewiesenen Vermehrung von Guanidin im Blut und im Harn kommen.

Hier seien ältere Angaben von *Frontali (a, b)* erwähnt. In seinen Versuchen zeigten die Muskeln totalerktomierter Tiere eine Verminderung des Kreatins um 18—45% des normalen Wertes, sie enthielten kein Kreatinin; das Blut solcher Tiere ergab keine höheren Kreatinwerte als das normaler Hunde.

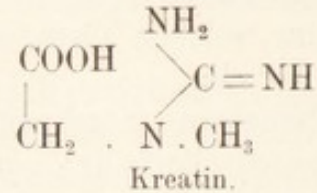
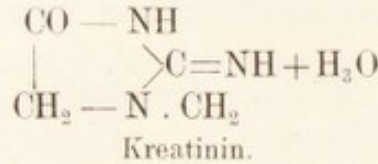
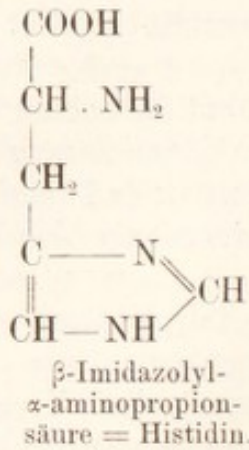
Neuestens untersuchte *Wishart* den Einfluß der intravenösen oder subkutanen Zufuhr von Guanidin auf den Kreatingehalt des Muskels und fand, daß eine Vermehrung des prozentuellen Kreatingehaltes des Muskels, auch auf dem Gesamtstickstoff bezogen, entsprechend der verabfolgten Giftmenge eintritt. *Noël Paton* schließt aus diesen Versuchsergebnissen seines Schülers, daß das Muskelkreatin als Entgiftungsprodukt des Guanidins anzusehen wäre, doch könnte die Reaktion auch reversibel sein, so daß aus dem Kreatin Guanidin entstehen könnte.

Hier sei bemerkt, daß man bei der Entstehung des Kreatins, bzw. des Guanidins in erster Reihe an das Arginin als Muttersubstanz denken kann, bei dessen Abbau Guanidinessigsäure, das sogenannte Glykozyamin entsteht, das schon auf Grund älterer Versuche von *Jaffé* und anderen als Vorstufe des Kreatins angesehen wurde.



Doch muß berücksichtigt werden, daß auch das Histidin das Ausgangsmaterial zur Bildung des Kreatins auf dem Wege über das Kreatinin darstellen könnte (siehe nachstehende Formel).

Die Untersuchungen von *Burns* erstreckten sich auf den N-Stoffwechsel von 5 partiell und total parathyreoiderectomierten und von 5 nicht operierten Hunden, denen subtoxische Guanidindosen intramuskulär injiziert wurden. In der ersten Versuchsreihe wurden die Befunde der früheren Untersucher im wesentlichen bestätigt. Bei den Guanidintieren, insbesondere im Hungerzustand ergab sich eine weitgehende Übereinstimmung der Stoffwechseländerung mit der ersten Gruppe. In beiden Versuchsreihen



war eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung mit einer Verminderung des Harnstoffstickstoffs und Vermehrung des Ammoniakstickstoffs, speziell zur Zeit des ausgesprochenen Zitterns, sowie Vermehrung des undeterminierten Stickstoffs nachweisbar. Die Kreatininausscheidung war bei den parathyreoidektomierten Tieren vermindert, bei hungernden Guanidintieren zweimal vermindert und einmal vermehrt.

Hier sei auf zwei ältere Angaben über das Verhalten der Kreatininausscheidung bei totalektomierten Tieren hingewiesen. Nach *A. Hunter (a, b)* beantworten solche Tiere die Futterentziehung mit einer übermäßigen Kreatinausscheidung bei fallenden Kreatininwerten. Nach *Frontali* ist die Ausscheidung des Kreatins schon sehr frühzeitig erheblich vermehrt, ebenso die Kreatininausscheidung.

Die Befunde von *Burns* über den Einfluß des Guanidinstoffwechsels sind neuestens von *Watanabe (a)* bestätigt worden. Er fand eine gesteigerte  $\text{NH}_3$ -Ausfuhr, Abnahme der Säureausscheidung im Harn, Zunahme der  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration und Abnahme des  $\text{CO}_2$ -Bindungsvermögens des Blutplasmas, also Zeichen der Azidosis zur Zeit, da nach der Guanidinzufuhr die tetanischen Symptome manifest werden.

Weitere Stützen für die Guanidingenese der Tetanie sind aus der Untersuchung des Kohlehydratstoffwechsels erwachsen.

Das Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels an parathyreopriven Tieren ist erst in neuerer Zeit hinreichend klargelegt worden. Die älteren Angaben bezogen sich auf totalektomierte, also thyreoparathyreoprive Tiere und enthielten vielfache Widersprüche. Sie fanden ihre Aufklärung in der noch näher zu erörternden Tatsache, daß die Folgen der Athyreosis für den Stoffwechsel jenen entgegengesetzt sind, die durch die Entfernung der Epithelkörperchen hervorgerufen werden. Im allgemeinen kann nun die Totalektomie als dem letztern Eingriff gleichwertig angesehen werden, denn die Latenzdauer der parathyreopriven Krankheitssymptome ist nicht nur an sich sehr kurz, sondern sie ist noch besonders kurz im Vergleiche zu der der echten thyreopriven. Die Stoffwechselstörung der ersten Zeit nach der Totalentfernung des Schilddrüsenapparates kann wohl hauptsächlich auf das Konto des Epithelkörperchenausfalls gebucht werden.

Die ältere Angabe von *Falkenberg*, daß bei schilddrüsenlosen Tieren eine Zuckerausscheidung zu beobachten ist, fand in den Versuchen von *Rahel Hirsch (b)*, *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger (b)*, *Pari (c)* Bestätigung. Nach der totalen Thyreoparathyreoidektomie sahen diese Experimentatoren eine Glykosurie und eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker. *Underhill* und *Saiki* fanden, daß nach dieser Operation bei Hunden nach der subkutanen Injektion von 5—7 g Traubenzucker pro Kilo Körpergewicht in 20%iger Lösung eine beträchtliche und lang andauernde Zuckerausscheidung eintritt.

Nicht nur auf die subkutane oder intravenöse Zufuhr, sondern auch auf die Verfütterung von Traubenzucker reagieren nach meinen Erfahrungen totalektomierte Tiere mit einer mehr oder weniger intensiven Glykosurie. Gleichlautende Angaben machen auch *W. Edmunds (k)*, sowie *Lombroso* und *Artom (b)*. Die letzteren Autoren fanden, daß die Unfähigkeit, zugeführten Zucker (Rohr- oder Invertzucker) zu verbrennen, parallel geht mit dem Auftreten der charakteristischen tetanischen Erscheinungen. Bei der Verfütterung von Rohrzucker erscheint dieser in Form von Glukose im Harn und nur wenn das Tier hochgradig marastisch ist, erfolgt Ausscheidung von Rohrzucker. Die Assimilation von Galaktose ist bei thyreoparathyreoidektomierten Hunden nach *Edmunds* besser als bei normalen Tieren; bei Katzen wird nach *Miura (b)* subkutan oder per os einverleibte Galaktose nach der Operation in gleichem Maße ausgeschieden wie früher.

Nach *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* bedingt das Adrenalin bei thyreoparathyreoidektomierten Hunden eine stärkere Glykosurie als bei normalen Tieren. *Ritzmann* fand allerdings, daß bei Katzen in den ersten zwei Tagen nach der totalen Thyreoparathyreoidektomie die intravenöse Infusion verdünnter Adrenalinlösung keine Glykosurie erzeugt, auch dann nicht, wenn solche Mengen benützt werden, die für Normaltiere als überaus große gelten müssen. Für das Versagen der Adrenalinwirkung ist die maximale Entwicklung des akuten Stadiums der Exstirpationsfolgen Bedingung, und die Beeinträchtigung der Adrenalinglykosurie geht ganz parallel mit der Entwicklung der charakteristischen Exstirpationsfolgen. Nach *Ritzmann* hängt diese also nicht mit dem Fehlen der Schilddrüse oder mit einem Ausfall durch die Exstirpation zusammen, sondern ist der Ausdruck einer Zustandsänderung, die sich im Verlaufe der Anpassung des Organismus an das Fehlen der Schilddrüse entwickelt. Die charakteristischen Exstirpationserfolge *Ritzmanns* betreffen in erster Reihe Tetaniesymptome. *Miura* fand bei thyreoparathyreoidektomierten Katzen nach intramuskulärer Adrenalininjektion gleichfalls eine geringere Glykosurie als bei normalen Tieren.

*Underhill* und *Blatherwick (a)* stellten als Erste fest, daß nach Totalektomie der Zuckergehalt des Blutes stark absinkt und das Leberglykogen verschwindet und halten ihre Angaben neuestens (*J. B. Ch.*, 48, p. 557) gegenüber *Hastings* und *Murray* (siehe S. 273) aufrecht. Die Abnahme des Leberglykogens konstatiert auch *M. Parhon (c)*.

Die reine Parathyreoidektomie führt zur Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker immer dann, wenn die parathyreoprive Tetanie vollentwickelt ist. *R. Hirsch (b)* erblickt in dieser Herabsetzung der Assimilationsgrenze geradezu ein typisches Symptom der Tetanie und glaubt, daß die Glykosurie in diesem Falle durch den Einfluß des Nervensystems bedingt ist. Nach *Eppinger, Falta* und *Rudinger* tritt aber nach der Exstirpation von mehreren Epithelkörperchen auch dann eine mehr oder weniger starke Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker ein, wenn keine manifeste Tetanie besteht. *W. Edmunds* fand die Änderung der Zuckerassimilation schon nach der Exstirpation von 3 Epithelkörperchen.

Im Gegensatz zu den bisherigen Feststellungen steht die Angabe von *Stoland (b)*, daß ein Unterschied in der Zuckertoleranz bei normalen und parathyreoidektomierten Hunden nach intravenöser Injektion von Glukose nicht nachweisbar sei.

*Underhill* und *Blatherwick (b)* konnten zeigen, daß die totale Thyreo-parathyreoidektomie eine Hypoglykämie zur Folge hat, die ausbleibt, wenn bei der Schilddrüsenentfernung die Epithelkörperchen intakt bleiben. Diese Hypoglykämie kann temporär ebenso behoben werden wie tetanische Krampferscheinungen durch Injektion von Kalziumlaktat.

Neuestens zeigt nun *Watanabe* (in *Underhills* Laboratorium), daß die Zufuhr salzsauren Guanidins 0·1—0·2 g pro Kilo bei Kaninchen nach der zweiten bis dritten Injektion neben den sonstigen Erscheinungen auch eine Hypoglykämie bei unverändertem Trockenrückstand und Salzgehalt erzeugt, die etwa 7 Stunden nach der Giftapplikation auftritt und mehrere Stunden anhält. Bei großen Giftmengen kann es infolge der eintretenden dyspnoischer Atmung zur Hyperglykämie kommen. *Watanabe* fand später, daß die Hypoglykämie zugleich mit den Erscheinungen der Azidosis einsetzt, doch besteht zwischen beiden kein strikter Parallelismus, so daß es wahrscheinlich ist, daß außer der Azidose noch andere Faktoren da sind, die eine Rolle in dem durch das Guanidin gestörten Gleichgewicht des zuckerregulierenden Mechanismus spielen. Bei seinen Guanidintieren konnte er durch subkutane Injektion von Kalziumlaktat den Blutzucker nicht wieder in die Höhe bringen; die tetanischen Reizerscheinungen wurden zuweilen vermindert, doch das Leben der Tiere nicht verlängert.

In seiner letzten Mitteilung zeigt *Watanabe (c)*, daß der Phosphorgehalt des Blutserums bei Kaninchen (normaliter 2—4 mg pro 100 cm<sup>3</sup> Serum) bei der Guanidintetanie stets erhöht ist und bisweilen auf das fünffache ansteigt. Der Kalziumgehalt des Serums (norm. 11—13 mg pro 100 cm<sup>3</sup>) nimmt dabei, allerdings etwas später, ab. Besteht dabei eine lang anhaltende Azidose, dann kann der Kalziumgehalt auf nahezu die Hälfte absinken. Die nach größeren Guanidindosen eintretende Hypoglykämie kann mit oder ohne Kalziumverminderung bestehen, stets ist aber der Phosphorgehalt gesteigert. Nach kleinen Giftmengen tritt keine Änderung des Blutzuckers ein, doch ein niedriger Kalziumgehalt und ein erhöhter Phosphat-

gehalt ist hierbei oft zu beobachten.<sup>1)</sup> Hieraus kann geschlossen werden, daß das Kalzium bei der Kontrolle des Kohlehydratstoffwechsels in der Guanidinv Vergiftung keine direkte Rolle spielt.

Die Ähnlichkeit zwischen der Tetania parathyreopriva und der Guanidinv Vergiftung besteht demnach nicht nur im Symptomenbilde, sondern auch in den Abänderungen des Stoffwechsels: in der Azidose mit Phosphatretention und Kalziumverarmung des Blutes und Hypoglykämie. *Watanabe* hält es für wahrscheinlich, daß die Störung der Epithelkörperchenfunktion eine gesteigerte Bildung von Guanidinstickstoff zur Folge hat.

Bei dem Rückblick auf die hier absichtlich ausführlich mitgeteilten Untersuchungen gelangen wir zum Ergebnis, daß die Entfernung der Epithelkörperchen tiefgreifende Störungen, vor allem des Eiweißstoffwechsels, aber auch des Kohlehydrat- und Mineralstoffwechsels zur Folge hat. Aus der Beeinflussung dieser Teilfaktoren kann wohl mit Recht auf eine Änderung des Gesamtstoffwechsels geschlossen werden. Besondere Untersuchungen des Gesamtumsatzes und speziell des respiratorischen Gaswechsels an thyreoparathyreoidektomierten Tieren liegen zwar vor, sind aber begreiflicherweise deswegen nicht verwertbar, weil die muskulomotorischen Reizerscheinungen der Tetanie, das Zittern und die klonischen Krämpfe an sich eine Steigerung des Stoffwechsels bedingen müssen. Von diesem Gesichtspunkte ist auch die von *Eppinger, Falta* und *Rudinger* beim totalektomierten Hund nachgewiesene Steigerung des Hungereiweißumsatzes zu beurteilen. Wenn auch der Antagonismus in der Stoffwechselwirkung gegenüber den akzeleratorisch wirkenden Blutdrüsen in den einzelnen Teilfaktoren des Stoffwechsels erkennbar ist, kann doch streng genommen die von den letztgenannten Autoren vollzogene Einreihung der Epithelkörperchen in die retardative Gruppe der Stoffwechseldrüsen nicht als erwiesen angesehen werden.

Das Wesentliche und Charakteristische der Stoffwechselstörung nach der Epithelkörperchenentfernung ist in dem Verhalten des Eiweißstoffwechsels zu finden, insoferne als Eiweißabbauprodukte vom Charakter der proteinogenen Amine, die zwar schon in normalen Eiweißstoffwechsel, allerdings nur in minimalen Mengen vorkommen, nunmehr in vermehrter Menge anzutreffen sind. Diese toxischen Amine findet man im Harn. Im Harn, im Blut und in den Faeces sind insbesondere Körper der Guanidingruppe in stark vermehrter Menge nachzuweisen.

Da wir die Beziehung des Guanidins zu neuromuskulären Reizerscheinungen besonderen Charakters durch die Untersuchungen von *Fuchs* erkannt haben und nunmehr durch die eingehenden Untersuchungen von *Noël Paton* und seinen Mitarbeitern die weitgehende Identität der ner-

<sup>1)</sup> Bei der menschlichen Tetanie finden neuestens *H. Elias* und *E. A. Spiegel* (*W. A. i. M.*, 2, p. 447, 1921) eine Steigerung des Gesamtphosphors auf Grund der Vermehrung des anorganischen P im Serum und betrachten die Hyperphosphorämie nicht nur als Symptom, sondern auch als wichtige Teilursache beim Zustandekommen der Tetanie.



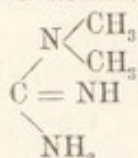
vösen Symptome der Guanidinvergiftung mit jenen der Tetanie und weiterhin auch die identischen Veränderungen im Stoffwechsel in beiden Fällen festgestellt wurden, kann wohl in einem abwegigen Eiweißstoffwechsel die für den Epithelkörperchenausfall wesentliche Störung und im Guanidin das gesuchte Tetaniegift erblickt werden. Die Änderung im Kohlehydrat- und Mineralstoffwechsel, die Änderung im Säure- und Basengleichgewicht, sowie alle anderen Symptome der Tetanie sind Folgen der Guanidinvergiftung, bzw. der durch diese bedingten Muskelkrämpfe. Die parathyreooprive Tetanie ist eine Guanidintoxikose.<sup>1)</sup>

Mit dieser Erkenntnis erwächst eine neue Fragestellung auf dem Gebiete der Tetanieforschung und der Ermittlung der Epithelkörperchenfunktion.

*Noël Paton* und *Findlay* meinen, daß die Epithelkörperchen den Guanidinstoffwechsel kontrollieren, indem sie eine die Norm übersteigende Bildung dieser Substanz verhindern und auf diese Weise vielleicht den Tonus der Skelettmuskulatur regulieren. Über die Quellen des Guanidins stellen sie neue Untersuchungen in Aussicht.

Über das Zustandekommen einer Guanidinämie und Guanidinurie kann man die nachfolgenden Erwägungen anstellen. In erster Reihe wird man an eine vermehrte Bildung dieser Substanzgruppe denken können, wobei

<sup>1)</sup> In einer soeben erschienenen Arbeit von *E. Frank*, *R. Stern* und *M. Nothmann* (Die Guanidin- und Dimethylguanidin-Toxikose des Säugetiers und ihre physio-pathologische Bedeutung. *Z. e. M.* 24, p. 341, 1921) wird auf Grund von Versuchen an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden und Katzen das klinische Bild der Guanidinvergiftung sowie die auf diesem Wege erzeugte galvanische Übererregbarkeit eingehend analysiert. Nach den Autoren scheint zwischen dem Tetaniegift und dem Guanidin zumindest ein verwandschaftliches Verhältnis zu bestehen. Dies wird ihnen noch wahrscheinlicher durch ihre Feststellungen, daß „die Tiere eigentümliche Beugehaltungen der Vorderpfoten und Streckstellungen der Hinterpfoten immer wieder annehmen, daß die typische galvanische Übererregbarkeit mit niedrigen Öffnungszuckungen ein Kardinalsymptom der Guanidintoxikation ist, sowie endlich, daß durch eine geringe Verminderung der Dosis sich eine „latente Tetanie“ erzeugen läßt, welche sich beim sonst unbeeinflussten Tier lediglich aus der Trias: galvanische Übererregbarkeit, Apathie und Abmagerung zusammensetzt, aber auf bestimmte exogene Reize hin (Narkose, spezifische Pharmaka) sich alsbald in schweren Krankheitserscheinungen entlädt.“ Gewisse Differenzen, so zum Beispiel das Fehlen des *Trousseau*schen Phänomens sind allerdings bemerkenswert. Mit dem etwa achtmal giftigeren Dimethylguanidin:



konnten die Experimentatoren mit einer Dosis von 0.1 g pro Kilogramm subkutan injiziert bei der Katze den gesamten Symptomenkomplex der Spasmophilie, wie er sich beim menschlichen Säugling präsentiert, erzeugen. Schon im Stadium der Latenz bestand eine maximale galvanische Übererregbarkeit; es konnte ein an Intensität zunehmender Laryngospasmus und auf der Höhe der Atembehinderung ein eklamptischer Anfall beobachtet werden. Während des Anfalles war ein stärkerer Spasmus der vorderen Extremitäten mit Spreizung der Zehen, ein Analogon der Karpalspasmen zu sehen. Nach ihrer Ansicht spielt das Dimethylguanidin in der Pathogenese der Säuglings-spasmophilie eine bedeutende Rolle.

aber sowohl eine exogene als auch eine endogene Genese in Betracht gezogen werden müßte. Das Guanidin wird zwar nicht im freien Zustande, doch wohl vielfach in Form von die Guanidingruppe enthaltenden Substanzen in den Organismus eingeführt. Mit der Fleischnahrung gelangen recht erhebliche Mengen von Kreatin bzw. Kreatinin zur Aufnahme. Im Fleischextrakt sind von *Kutscher* noch mehrere Verbindungen, die mit dem Guanidin in Zusammenhang stehen, isoliert worden, wenn auch die Struktur nur bei einzelnen, wie z. B. beim Vitiatin ermittelt werden konnte. Das beim Eiweißabbau schon im Darmkanal entstehende Arginin ( $\alpha$ -Amino-,  $\delta$ -Guanidino-Valeriansäure), sowie das Histidin ( $\beta$ -Imidazolyl- $\alpha$ -Aminopropionsäure) können als weitere Guanidinquellen betrachtet werden. Beide Aminosäuren könnten schon im Darmkanal dekarboxyliert, die betreffenden Amine, Agmatin und Histamin, liefern. Aus dem Arginin könnte durch direkte Abspaltung des Guanidin, durch stufenweisen Abbau über die Guanidinobuttersäure und Guanidinoessigsäure Methylguanidin entstehen. Dabei könnte vielleicht die Guanidinessigsäure die gemeinsame Ausgangssubstanz einerseits für das Guanidin, andererseits für das Kreatin darstellen, oder es wäre auch möglich, daß aus dieser Muttersubstanz zuerst Kreatin und aus diesem Methyl-, eventuell Dimethylguanidin hervorgehen. Die Guanidinbildung aus dem Histidin, respektive Histamin wäre nur auf dem Wege über das Kreatinin und dann Kreatin anzunehmen.

Die Kreatin- und Kreatininbildung aus dem exogenen Eiweiß wird allerdings von mancher Seite bestritten, doch ist es allgemein anerkannt, daß die mit dem Harn zur Ausscheidung gelangende Menge dieser Substanz nur zum Teil aus dem Nahrungskreatin stammt und daß daneben noch eine endogene Kreatinbildung von individueller Konstanz vorhanden ist. Das endogene Kreatin entstammt dem Abbau des Zelleiweißes, wobei die bereits erwähnten Durchgangsstufen und vielleicht noch eine syntetische Bildung aus dem Glykokoll über das Betain anzunehmen wären. Man muß auf Grund der vorliegenden Beobachtungen bei dieser endogenen Kreatinbildung dem Muskelgewebe die Hauptrolle zuschreiben, und zwar soll nach der zuerst von *Pekelharing* geäußerten und neuestens vielfach untersuchten und diskutierten Ansicht die Bildung des Kreatins in den Muskeln nicht mit dem von oxydativen Prozessen begleiteten Kontraktionsvorgang, sondern mit dem eine nennenswerte Wärmebildung nicht aufweisenden Tonus der Muskeln zusammenhängen. An diesem Kreatinstoffwechsel der Muskulatur könnte sich das Guanidin in verschiedener Weise beteiligen. *Noël Paton* und *Findlay* äußern die Vermutung, daß bei der Tonusfunktion des Kreatins dem Guanidinkern die entscheidende Bedeutung zukommt und verweisen auf einschlägige Versuche von *Burns* an Fröschen und Ratten, über die allerdings nichts Näheres mitgeteilt wird.

In Bezug auf die Quellen des Guanidins und Methylguanidins hat *Noël Paton* darauf hingewiesen, daß *Burns* eine Zunahme des Guanidinhalt im Hühnerei während der ersten 12 Tage der Bebrütung, da das Kreatin zuerst erscheint, nachgewiesen hat. Als Quelle des Guanidins wurde das Cholin des abgebauten Lezithins angesprochen. *Riesser* hat gezeigt,

daß das Kreatin im Organismus nach Zufuhr von Cholin zunimmt. *Shanks* hat die *Riessersche* Arbeit wiederholt, gemessene Mengen von Cholinhydrochlorid langsam in die Vene injiziert und eine Steigerung des Cholin gehaltes von durchschnittlich 1·90% auf 1·99% nachgewiesen. Bei Zufuhr von 0·3 g Cholin pro Kilogramm Körpergewicht war die Zunahme des Kreatins in 3 Stunden über 0·008 g pro Kilogramm.

Das Guanidin könnte einmal aus dem Muskelkreatin entstehen und dieser Prozeß der Kreatinbildung wäre der Kontrolle der Epithelkörperchen unterstellt. Beim Fehlen oder einer Funktionsinsuffizienz dieser Organe würde eine vermehrte Guanidinbildung mit den entsprechenden Symptomen folgen und gleichzeitig auch eine Änderung des Muskeltonus zu erwarten sein. Es ist allerdings zu beachten, daß weder die sogenannte tonische Starre mancher Muskeln bei der Tetanie ohne weiteres als Tonussteigerung anzusehen ist, noch auch die sogenannten klonischen Krämpfe mit einer Hypertonie in Einklang zu bringen sind. Manches spricht vielmehr dafür, daß faszikuläre Zuckungen sowie klonische Krämpfe eine gewisse Hypotonie zur Voraussetzung haben.

Ein zweiter Weg zur vermehrten Guanidinentstehung wäre auch dann gegeben, wenn das Guanidin als Muttersubstanz des Kreatins aufgefaßt und die normale Kreatinbildung aus dem Guanidin erfolgen würde. Die Epithelkörperchen hätten die Aufgabe, entweder in ihrem Gewebe oder durch ihr inneres Sekret den Prozeß der Entgiftung des toxischen Guanidins in das ungiftige Kreatin zu regulieren.

Endlich ist aber auch noch die Möglichkeit vorhanden, daß beide Substanzen ein gemeinsames, im normalen Stoffwechsel entstandenes oder von außen zugeführtes Ausgangsmaterial haben, aus welchem de norma größtenteils Kreatin und in ganz geringer Menge Guanidin gebildet würde. Bei einer Überladung des Körpers mit dieser Muttersubstanz wird eine gesteigerte Guanidinbildung einsetzen, bis sie den toxischen Schwellenwert erreicht; daneben muß auch Kreatin in vermehrter Menge entstehen und nicht, wie in den beiden erstgenannten Fällen, seine Menge abnehmen.

Eine Entscheidung für das Zutreffen einer dieser Annahmen kann natürlich nur auf Grund genauer Untersuchungen des Arginin-, Histidin-, Kreatin- und Guanidinstoffwechsels erfolgen. Versuche in dieser Richtung sind derzeit in meinem Institute im Gange.

Unabhängig von den diesbezüglichen weiteren Forschungsergebnissen ermöglicht die Guanidinhypothese der Tetanieentstehung bereits heute eine nähere Erörterung der Frage der einheitlichen Genese aller Tetanieformen auf Grund neuer Kriterien.

Bis jetzt bildete die Symptomatologie das zum Vergleich verschiedener Tetanieformen in erster Reihe herangezogene Material. Das wichtigste Symptom, die neuromuskuläre Übererregbarkeit, ist allen Tetanieformen gemeinsam oder richtiger, die Diagnose der Tetanie basiert zunächst auf dem Nachweise dieser Erregbarkeitssteigerung. Doch die übrigen Erscheinungen zeigen eine große Variabilität, je nach der Tierspezies, dem Alter und der Krankheitsphase des Individuums. Als hervorstechendste

Differenz zwischen der experimentellen Tetania parathyreopriva beim Tier und der menschlichen Tetanie wurde immer wieder hervorgehoben, daß bei der ersteren die faszikulären und klonischen Muskelzuckungen prävalieren, eine tonische Starre und tonische Krämpfe nur zeitweilig und gelegentlich beobachtet werden, während bei tetaniekranken Menschen gleichzeitig welche ätiologische Unterart, ob eine postoperative oder idiopathische Tetanie vorliegt, die anhaltenden tonischen Spasmen im Vordergrund stehen und die klonischen Zuckungen fast vollkommen fehlen können. Dieser Unterschied ist allerdings nicht durchgreifend. In erster Reihe scheint es sich um eine durch das Alter bedingte Differenz zu handeln. Ich habe bei jungen Hunden nach der Epithelkörperchenentfernung vorwiegend eine tonische Starre (Seehundstellung) nebst tonischen Krämpfen der Extremitäten und auch der Glottis bei starkem Zurücktreten der klonischen Muskelzuckungen beobachtet. Auf Grund der gleichen Beobachtung sind auch *Noël Paton* und *Findlay* der Ansicht, daß über die Form der Krämpfe und ihre Lokalisation vor allem das Alter entscheidet. Übrigens sind auch bei der menschlichen Tetanie, sowohl bei der postoperativen (*v. Eiselsberg*) als auch bei der idiopathischen (*Falta* und *Kahn*), klonische Muskelzuckungen nicht selten. Endlich wäre auch darauf hinzuweisen, daß tonische Krämpfe mit Unrecht als genetisch prinzipiell verschieden von den klonischen Zuckungen betrachtet werden. Die ersteren entstehen, wie wir heute wissen, aus einer Summation von Einzelzuckungen und entsprechen ebenso wie die normale Willküraktion dem physiologischen Tetanus. Was sie von der normalen Muskelkontraktion unterscheidet, ist ihre erhebliche Dauer, die die klinische Unterscheidung gegenüber den blitzartigen Einzelkontraktionen rechtfertigt, zumal wenn man sich stets vor Augen hält, daß die tonischen Krämpfe und die tonische Starre nicht der Ausdruck eines Hypertonus der Muskulatur sind und mit dem eigentlichen Muskeltonus nichts zu tun haben.<sup>1)</sup>

Neben der Symptomatologie bildete der pathologisch-anatomische Befund an den Epithelkörperchen eine weitere Grundlage für die Annahme einer identischen Genese der verschiedenen Tetanieformen. Die diesbezüglich vorliegenden Daten haben wir bereits kennen gelernt. Sie bedürfen der Ergänzung durch die Untersuchung des morphologischen Verhaltens der Epithelkörperchen bei der experimentellen Guanidinvergiftung. Eine gesteigerte Inanspruchnahme dieser Organe müßte wohl in ihrem geweblichem Baue zum Ausdruck kommen, sei es in Form hyperplastischer Zustände, sei es in destruktiven Veränderungen.

Ein neugewonnenes Kriterium für die Zurechnung der tetaniformen Erkrankungen verschiedener Ätiologie zur echten Tetanie haben wir nunmehr in dem Nachweise der Veränderungen des Blutes, des Harnes und

<sup>1)</sup> Auf eine nähere Besprechung des gerade derzeit in lebhafter Erörterung stehenden Problems des Tonus der Skelettmuskulatur kann hier nicht eingegangen werden. Zur Orientierung sei auf die einschlägigen neuesten Abhandlungen von *E. Frank* und *H. H. Meyer* verwiesen.

eventuell der Muskeln in Bezug auf Kreatin- und Guanidingehalt, sowie in den Abänderungen des Eiweiß-, Kohlehydrat- und Kalziumstoffwechsels in der gleichen Richtung, wie wir sie bei der parathyreopriven Tetanie und bei der Guanidinintoxikation kennen gelernt haben. Schon heute ist dieses Kriterium teilweise berücksichtigt, doch müssen noch weitere Untersuchungen die notwendigen Ergänzungen liefern.

### B. Der Kalkstoffwechsel bei der Tetanie.

Die pathogenetische Auffassung der Tetanie, insbesondere der der Kindertetanie zugrunde liegenden Spasmophilie, ist durch die bereits im Allgemeinen Teile erwähnten Feststellungen von *Jacques Loeb* über die physiologische Bedeutung der Kationen und vor allem über eine die neuromuskuläre Erregbarkeit herabsetzende Wirkung der Ca-Ionen wesentlich beeinflußt worden. *Loeb* konnte zeigen, daß die rhythmischen Kontraktionen der Skelettmuskeln nur in Lösungen von Elektrolyten, d. h. in Verbindungen, welche Ionen bilden, stattfinden. Die Erregbarkeit der Muskeln erlischt vollkommen, wenn ihnen die Natrium-Ionen entzogen werden. Es zeigte sich aber, daß Natriumsalze nur dann rhythmische Zuckungen hervorrufen, wenn die Muskelzellen auch Ca-Ionen in genügender Konzentration enthalten. Sobald ein Mangel an Ca-Ionen in den Geweben eintritt, sind die Na-Ionen nicht mehr imstande, solche Zuckungen hervorzurufen. Andererseits bringt eine NaCl-Lösung auch keine rhythmischen Kontraktionen des Muskels hervor, wenn Ca-Salze in überschüssiger Menge zugefügt werden. Es scheint demnach, daß der Muskel nur dann reizbar ist, wenn der Quotient der Konzentration der Na- zu den Ca-Ionen im Muskel sich innerhalb gewisser Grenzen bewegt. Die Reizbarkeit des Muskels wird demnach durch solche Salze, welche Ca fällen oder die Konzentration seiner Ionen verringern, nämlich Zitate, Oxalate, Fluoride, Karbonate, Phosphate usw. erheblich gesteigert. Es ist bemerkenswert, daß nicht nur Ca-Salze, sondern auch Mg-Salze die reizende Wirkung einer NaCl-Lösung hemmen.

Die Rolle der verschiedenen Kationen bei einer großen Reihe von biologischen Prozessen bildete den Gegenstand zahlreicher eingehender Untersuchungen. Es ist allgemein anerkannt, daß das Natriumion für die Erregbarkeit von Muskeln und Nerven so gut wie unentbehrlich ist und daß das Kalium- und Magnesiumion oft der normalen Funktionserhaltung dienen. Eine besondere Bedeutung kommt der antagonistischen Aktion des Kalziumions zu. In bezug auf die Muskelkontraktilität kommt *Höber* neuestens zu folgenden Ergebnissen: Das Kalzium kann in seinen physiologischen Funktionen durch eine ganze Anzahl anderer mehrwertiger Kationen vertreten werden. Die lähmende Wirkung von Kalisalz auf den Froschmuskel wird durch die folgenden anorganischen mehrwertigen Kationen in abnehmender Wirksamkeit gehemmt: Kalzium, Strontium, Magnesium, Kobalt, Baryum, Mangan, Nickel und Zink.

Ungefähr in der gleichen Abstufung schützen die Kationen den Muskel gegen die lähmende Wirkung hypotonischer Kochsalzlösung. Auch die fibrillären Zuckungen, in welche Muskeln in reiner Kochsalzlösung verfallen, werden nicht bloß durch Ca, sondern auch durch andere Kationen gehemmt; es ergibt sich die Reihe: Ni, Co, Mn, Ca, Mg, Sr, Ba. Der Einfluß der einfachen und komplexen Kationen ist wahrscheinlich in ihrer Einwirkung auf die aus mehreren Kolloiden aufgebaute Plasmahaut begründet.

Wie aus den Untersuchungen der *Loeb'schen* Schule erhellt, hat die Ca-Konzentration des Mediums den gleichen beherrschenden Einfluß auf die rhythmischen Kontraktionen der Medusen und des ausgeschnittenen Kaltblüterherzens. Auch an der Darmperistaltik konnte *Mac Callum* zeigen, daß sie durch Kalksalze herabgesetzt und durch kalziumfällende Salze gesteigert wird. *Loeb* fand auch, daß die Erregbarkeit der Nerven gegen elektrische Reize durch Salze, welche die Ca-Ionen fällen oder die Konzentration der Ca-Ionen und Mg-Ionen in den Geweben erniedrigen, wesentlich erhöht wird, ein Befund, der in letzter Zeit von *L.* und *M. Lapique* mit exakten Methoden bestätigt wurde.

Zu gleicher Zeit zeigten *Sabbatani* und *Regoli*, daß die Erregbarkeit der Hirnrinde des Hundes durch Applikation einer mit dem Blute isotonischen  $\text{CaCl}_2$ -Lösung herabgesetzt und durch eine Lösung von oxalsaurem oder zitronsaurem Natron gesteigert wird. *Roncoroni* fand nach intravenöser Injektion von Kalksalzen eine Herabsetzung, von zitronensaurem Natron eine Steigerung der Erregbarkeit der Hirnrinde.

Unabhängig von diesen experimentellen Feststellungen wurde von klinischer Seite der spasmophile Zustand, dessen wichtigstes Symptom die galvanische Übererregbarkeit der peripheren Nerven bildet, von einzelnen Kinderärzten (*Thiemich, Japha, Finkelstein*) als Anomalie des Salzstoffwechsels aufgefaßt.

*Quest (a)* vermutete als Ursache der Spasmophilie einen abnorm geringen Kalkgehalt des Gehirns und fand in dem Gehirn von an Krämpfen verstorbenen Kindern eine geringere Menge von Ca als in normalen Kindergehirnen, ein Befund, welchen bei der Nachprüfung nur *Silvestri*, aber weder *M. Cohn*, noch *Leopold* und *v. Reuss*, noch auch *Aschenheim (a)* bestätigen konnte. *Quest* zeigte übrigens, daß der normale Ca-Gehalt des Gehirnes mit dem zunehmenden Alter der Kinder abnimmt, ein Befund, den *Novi* an säugenden Tieren bestätigen konnte, der aber anscheinend wenig Beachtung fand.

Im Gegensatz hierzu stellte *Stoeltzner (d)* die Hypothese auf, daß die Spasmophilie als Kalziumvergiftung zu betrachten wäre. Er fand, daß die Eigenschaft der Kuhmilch, die galvanische Erregbarkeit spasmophiler Kinder zu steigern, auf ihrem hohen Kalkgehalt beruht, denn salzsaurer und essigsaurer Kalk verfüttert, wirken in der gleichen Weise. *Stoeltzner* nimmt nun an, daß die exkretorische Funktion der Darmschleimhaut bei mit Kuhmilch ernährten rachitischen Kindern übermäßig in Anspruch genommen wird, erstens weil bei Ernährung mit der fünfmal so kalkreichen

Kuhmilch mehr Kalk als bei der Brusternährung resorbiert wird, zweitens weil der resorbierte Kalk so gut wie quantitativ wieder ausgeschieden wird, anstatt, wie bei nicht rachitischen Kindern, zur Bildung von neuem Knochengewebe beizutragen, und drittens, weil auch der durch Einschmelzung von alten verkalkten Knochengewebe frei werdende Kalk im Körper nicht wieder verwendet werden kann, sondern durch die Darmschleimhaut eliminiert werden muß. Infolge dieser erhöhten Inanspruchnahme tritt eine Insuffizienz der kalkausscheidenden Funktion des Darmes ein, welche zu einer Ca-Stauung in den Gewebsflüssigkeiten führt, die dann der Spasmophilie zugrunde liegt. Als Stützen seiner Auffassung führt *Stoeltzner* die Ergebnisse der physiologischen Forschung an, denen zufolge die Zufuhr von Kalzium am Froschnervmuskelpreparat die erloschene Erregbarkeit wiederherstellt, das durchströmte und bereits stillstehende Herz zu neuen rhythmischen Kontraktionen bringt und höher konzentrierte Kalklösungen auch die mechanische Erregbarkeit über das physiologische Maß steigern. Intravenöse Injektion von  $\text{CaCl}_2$  bewirkt eine Verstärkung der Herzkontraktionen und in größeren Dosen systolische Krämpfe und den plötzlichen Tod des Tieres.

Die Hypothese von *Stoeltzner* fand vielfachen Widerspruch (*Weigert*, *v. Pirquet*, *Bogen*), insbesondere unter dem Hinweise darauf, daß die Spasmophilie sich trotz geringer Ca-Zufuhr entwickeln und andererseits bei höherer Ca-Zufuhr abheilen kann. *Risel (a)* fand, daß die experimentelle Ca-Zufuhr bei spasmophilen Kindern die galvanische Erregbarkeit des peripheren Nerven nicht steigert und daß das klinische Experiment keine Belege dafür erbringt, daß das Kalzium auf das Zustandekommen der Spasmophilie auch nur annähernd einen gleichen Einfluß hat wie die Kuhmilch. Er folgert aus seinen Versuchen, daß der Einfluß des Kalziums auf die elektrische Erregbarkeit nur als ein herabsetzender angesehen werden kann. In Übereinstimmung hiemit berichtete *A. Netter (a)* über die günstige Beeinflussung der Krämpfe bei manifester Kindertetanie durch die Zufuhr von Chlorkalzium. In diesem Sinne sprechen auch die Beobachtungen von *Rosenstern (a)*. Er fand, daß einmalige orale Zufuhr von  $100 \text{ cm}^3$  3%iger  $\text{CaCl}_2$ -Lösung bei spasmophilen Säuglingen in vielen Fällen mit einer vorübergehenden Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit und einem Rückgange der sonstigen spasmophilen Erscheinungen beantwortet wird. Zufuhr von  $\text{NaCl}$ -Lösung bewirkte eine Steigerung der Spasmophilie.

Diesen Einwänden gegenüber hielt *Stoeltzner (e, h)* an seiner Hypothese fest. Er nimmt an, daß mit der Steigerung der Ca-Konzentration in den Gewebsflüssigkeiten die Erregbarkeit zunächst über die Norm ansteigt, mit der weiteren Steigerung der Ca-Konzentration aber wieder abnimmt, um schließlich bei sehr hoher Konzentration wieder gleich Null zu werden. Die galvanische Erregbarkeit der peripheren Nerven hat als Funktion der Ca-Konzentration ein Maximum. Auf Grund dieser Annahme erklärt er die seiner Hypothese widersprechenden Beobachtungen *Risels* durch den Umstand, daß in diesen Fällen durch die Ca-Zufuhr das

Maximum der Erregbarkeit überschritten wurde. Hervorzuheben wäre übrigens, daß *Stoeltzner* auf dem Standpunkt steht, daß die Annahme, der zufolge die Spasmophilie auf Insuffizienz der Epithelkörperchen zurückzuführen sei, bisher nicht hinreichend gestützt ist.<sup>1)</sup>

Gegen die Hypothese von *Stoeltzner* sprechen am überzeugendsten einerseits die älteren Versuche von *Quest (b)*, denen zufolge bei jungen Hunden durch kalkarme Diät ein Zustand der elektrischen Uebererregbarkeit der peripheren Nerven erzeugt werden kann, andererseits die neueren Versuche desselben Autors (*d*), daß die experimentell erzeugte Kalkstauung in den Gewebssäften bei Tieren keine Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit des Nervensystems, ja für den faradischen Strom sogar eine Herabsetzung hervorruft.

Der Kalkstoffwechsel bei der Tetanie ist nun weiterhin auf dem Wege der Feststellung der im Harn und in den Faezes ausgeschiedenen Kalkmengen untersucht worden. Die diesbezüglichen Befunde an tetaniekranken Menschen und parathyreopriven Tieren ergaben keine eindeutigen Resultate. *Cybulski (c)* fand bei einem 7 Monate alten Kinde mit Tetanieerscheinungen zur Zeit der Krankheitssymptome eine weit geringere Kalkretention als in der tetaniefreien Zeit. *Odo* und *Sarles* fanden in einem Falle eine vermehrte Kalkausscheidung im Harn. *Schabad (b)* untersuchte Kalk- und Phosphorstoffwechsel bei zwei mit Rachitis komplizierten Fällen von Tetanie und fand in der Art des Kalkstoffwechsels (geringe Kalkretention und reichliche Ausscheidung im Kote) und auch in Bezug auf den Phosphorstoffwechsel (starkes Überwiegen der Phosphorausscheidung im Kote gegenüber der durch den Harn) das gewöhnliche Bild des Stoffwechsels im progressiven Stadium der Rachitis, so daß sich gar kein Unterschied im Stoffwechsel bei reiner Rachitis und bei einer durch Tetanie komplizierten bemerkbar machte. Die gleichen Resultate ergaben die vergleichenden Untersuchungen des Kalkstoffwechsels von *Cattaneo* und *Ramasino* an gesunden und spasmophilen Kindern. Besserung der Tetanie, d. h. Herabgehen der elektrischen Erregbarkeit unter dem Einfluß des Phosphorlebertrans, geht Hand in Hand mit Besserung der Kalkretention. Die Zufuhr von Kalksalzen verschlimmert, trotz ihrer Resorption, den Zustand der Tetanie nicht, so daß *Schabad (c)* aus seinen Versuchen zu einer Abweisung der *Stoeltznerschen* Hypothese gelangt.

In einem Falle von Säuglingstetanie konnten *H. Schwarz* und *Bass* keine Verminderung der Kalkretention gegenüber der Norm nachweisen. Mit dem Verschwinden der Tetanie nahm allerdings die Kalkretention zu. *Hoskins* und *Gerstenberger* untersuchten den Kalkstoffwechsel bei einem Negermädchen von 14 Monaten, das eine ausgesprochene Tetanie

<sup>1)</sup> *Stoeltzner (k)* führt zur Stütze seiner Theorie Versuche an, in welchen es ihm gelang, in überlebenden Linsen vom Schwein, Kalb und Kaninchen in linsen-isotonischen Lösungen von Ca-Salzen eine starke Trübung zu erzeugen, die er im Wesen mit der Tetaniekatarakt für identisch hält.



zeigte, während einer konstanten Milchdiät. Die Retention von Kalk betrug in den Tagen, da kein Kalk gegeben wurde, 19·4%, in den Tagen, an welchen Calcium lacticum gereicht wurde, 11·7% und in einer letzten, etwas späteren Versuchsperiode ohne Kalkdarreichung 12·8%. Die Darreichung von Kalk scheint also die Kalkretention zum mindesten nicht zu begünstigen.

Weiters berichten *Bergeim*, *Stewart* und *Hawk* über einen 10tägigen Stoffwechselversuch an einem 32jährigen Menschen, dem die Schilddrüse und alle Epithelkörperchen entfernt worden waren, der die Operation 39 Tage überlebte, allerdings während dieser Zeit keine Zeichen der Tetanie darbot. Sie fanden eine geringe Retention von Ca mit einem gleichzeitigen geringen Anstieg des Ca-Gehaltes des Blutes. Sie beziehen die geringe Kalkausscheidung im Harne auf eine mangelhafte Kalkresorption im Darmkanal, während sie in der reichlichen Zufuhr von kalkhaltiger Nahrung die Erklärung für das Ausbleiben der Tetanie erblicken.

Neuestens wurde der Kalkstoffwechsel in einem Falle von postoperativer Tetanie beim Menschen von *C. J. Klein* untersucht. Er findet eine sehr große Kalkretention im Körper, wobei mit der Zunahme der Kalkzurückhaltung eine Abnahme der nervösen Symptome und der galvanischen Übererregbarkeit einherging. Die Kalkretention konnte durch orale oder subkutane Zufuhr von Epithelkörperchenextrakten, am meisten durch Schilddrüsentabletten unter gleichzeitigem Anstieg des Gesamtstoffwechsels gesteigert werden.

Bei parathyreopriven Hunden konnten *Mac Callum* und *Voegtlin (a)* im Hungerzustand und bei konstanter Diät eine sehr auffällige Verminderung der Kalkausscheidung im Harn und in den Faeces im Vergleiche mit der eines Kontrolltieres, ferner eine Verminderung des Kalkgehaltes der Gewebe, insbesondere des Blutes und Gehirnes nachweisen.

Nach *V. J. Cooke (c)* ist bei parathyreopriven Hunden im Hungerzustand die Ausscheidung des Kalkes im Harn unverändert, die des Magnesiums schon vor dem Beginn der Tetanie stark vermehrt. Der Kalzium- und Magnesiumgehalt normaler und parathyreopriver Tiere ist fast gleich. Das Gehirn von Hunden, die an Tetanie zugrunde gingen, enthält eine etwas geringere Menge von Ca als das normaler Tiere, der Magnesiumgehalt ist unverändert. Nach diesem Autor besteht während der Tetanie eine Störung im Salzstoffwechsel, die nicht auf das Kalzium allein beschränkt ist, sondern auch das Magnesium betrifft. Im intermediären Stoffwechsel entstehen Substanzen saurer Natur, welche de norma durch das Sekret der Epithelkörperchen unschädlich gemacht werden. Fehlen diese Organe, so wird Ca und Mg dazu verwendet und die Tetanie wäre demnach durch einen Mangel an diesen Elementen hervorgerufen.

Bei mit konstanter Diät ernährten Ratten beobachtete *Kojima* nach der Parathyreoidektomie eine vermehrte Kalkausscheidung im Harne, resp. eine verminderte Kalkretention im Körper.

Nachdem *Erdheim* bei parathyreopriven Ratten durch die Veränderungen an den Zähnen eine Anomalie des Kalkstoffwechsels auf morphologischem Wege nachgewiesen hatte, untersuchten *Leopold* und *v. Reuss* den Gesamtkalkbestand gesunder und parathyreopriver Ratten. Sie konnten bei letzteren keine als abnorm zu bezeichnende Veränderung, sicher keine Verminderung des Kalkgehaltes antreffen. Sie fanden aber, daß bei wachsenden tetaniekranken Ratten die Gesamtkalkmenge niedriger war als bei gesunden Tieren und daß überdies das Verhältnis zwischen Knochen- und Weichteilkalk stets ein niedrigeres war als beim Kontrolltier. Die Weichteile waren kalkreicher, die Knochen kalkärmer. ein Befund, der mit den histologischen Veränderungen in den Knochen und Zähnen übereinstimmt.

Die Bestimmung des gesamten Kalkbestandes kann allerdings keine wesentliche Aufklärung liefern, denn man erfährt hiebei über die Menge der physiologisch wirksamen freien Kationen nichts. *Leopold* und *v. Reuss* glauben auf Grund ihrer Versuche schließen zu dürfen, daß eine Verminderung des aktiven Ca bei der Tetanie im Organismus stattfindet. Diese könnte durch die kalkfällende Wirkung des Tetaniegiftes zustande kommen, während zugleich der zur Ausfuhr bestimmte passive Weichteilkalk nicht vermindert oder bei kalkreicher Nahrung sogar vermehrt sein kann.

Untersuchungen über den Kalkgehalt des Blutes liegen von verschiedenen Seiten vor. *Mac Callum* und *Voegtlin (b)* haben das Ca im Blute chemisch analytisch bestimmt und fanden im Mittel bei 3 normalen Hunden 13 mg in 100 cm<sup>3</sup>, bei parathyreidektomierten 5·4 mg. *Neurath (e)* fand bei einem chronisch tetanischen Hunde 3·9 mg gegenüber 4·8 mg in 100 cm<sup>3</sup> normalem Hundeblood.

*Mac Callum* und *Vogel* betonten auf Grund neuerer Analysen, daß das Blut tetanischer Tiere einen abnorm geringen Ca-Gehalt aufweist, der durch Zufuhr von Parathyroidextrakt nicht verändert wird. Nach inkompletter Parathyreidektomie findet man einen fast normalen Ca-Gehalt des Blutes.

Ihre Zahlen sind:

normale Hunde (4) . . . . .	6·0 mg
tetanische „ (4) . . . . .	2·7 „
„ „ mit	
Parathyroidextrakt behandelt (3) . . . . .	2·6 „
partiell parathyreidektomierte	
Hunde (2) . . . . .	4·9 „ in 100 cm <sup>3</sup> Blut.

*Ida Handowsky* fand (im Prager pharmakologischen Institute) den Ca-Gehalt im Blute bei normalen Kindern stark schwankend zwischen 10·5—17·5 mg Ca in 100 cm<sup>3</sup>, bei Kindern mit Fazialisphänomen zwischen 9—18 mg. Der Ca-Gehalt des Blutes erwies sich als unabhängig sowohl von dem Ca-Gehalt der Nahrung als auch von der Ca-Bilanz.

Mit Hilfe der *Bangschen* Mikromethode zur Blutkalkbestimmung fand *Sophie Jacobowitz* bei Kindern mit manifesten und latenten spasmophilen Erscheinungen durchwegs niedrigere Werte als bei gleich alten gesunden Kindern. Zufuhr von Kalksalzen per os hatte keinen Einfluß auf die Menge des Blutkalkes, auch wenn durch diese Medikation gute therapeutische Wirkungen erzielt wurden.

Einen Hinweis auf eine Verminderung des Ca-Gehaltes im Blute liefert vielleicht auch die beträchtliche Verzögerung des Gerinnungsverlaufes, die *Kottmann* bei seinen thyreoparathyreoidektomierten Hunden beobachtete und auf den Funktionsausfall der Epithelkörperchen bezog. Tatsächlich fanden *Simpson Sutherland* und *Rasmussen (a)*, die die Gerinnungszeit mit Hilfe der von *Cannon* und *Mendelhall* angegebenen graphischen Methode bestimmten, diese bei tetanischen Hunden verlängert; doch in ihrer späteren ausführlichen Mitteilung (*b*) betonen dieselben Autoren, daß diese Schlußfolgerung mit Rücksicht auf die relativ beträchtlichen Schwankungen der normalen Gerinnungszeit nicht bindend sei, denn in erneuten Versuchen an Hunden konnten sie einen Einfluß der Totalentfernung des Schilddrüsenapparates auf die Gerinnungszeit weder vor noch während der Tetanie nachweisen.

Die Verzögerung der Blutgerinnung gehört übrigens nicht zu den typischen Folgen der Tetanie. *W. F. Koch* beobachtete an seinen parathyreopriven Hunden eine ausgedehnte Koagulation des Blutes in den großen Gefäßen ante mortem und auch *P. Trendelenburg (b)* bemerkte eine raschere und vollkommene Gerinnung des Blutes tetanischer Katzen.

Mit Hilfe der *Wrightschen* Methode, die nicht die gesamte Blutkalkmenge, sondern die durch Oxalat fällbaren Kalziumverbindungen anzeigt, fand *Neurath* bei einem chronisch-tetanischen Hunde und bei einigen tetaniekranken Kindern eine Verarmung des Blutplasmas an aktivem Kalk. Mit der gleichen Methode hat *Stheeman (a)* bei Kindern mit Fazialisphänomen einen geringern Kalziumgehalt im Blute gefunden als bei normalen Kindern, während *de Kies Robles* keinen Unterschied zwischen normalen und tetaniekranken Kindern findet.

Zu bemerken wäre, daß nach *Voorhoeve* die Bestimmung der Gerinnungszeit oder die *Wrightsche* Methode nur sehr unsichere Schlüsse auf die Höhe der Ca-Ionenkonzentration zuläßt.

Neuestens hat *P. Trendelenburg (h)*, von der richtigen Erwägung ausgehend, daß die chemische Analyse des Blutserums nicht die Kalziumionenkonzentration, sondern die Summe des ionisierten und molekular gebundenen Ca anzeigt, eine physiologische Methode benützt, welche über die Menge der für den Erregbarkeitszustand allein maßgebenden Ca-Ionenkonzentration Auskunft gibt. Er bediente sich des ausgeschnittenen Froschherzens, an dem die Amplitude der Kontraktionen sich sofort verkleinert, wenn in der speisenden Ringerlösung die Anzahl der Ca-Ionen vermindert wird. Die gleiche Senkung der Kontraktionshöhen beobachtete er, wenn an Stelle von normalem Katzenserum das Tetanieserum (beide vorher durch

Verdünnung mit destilliertem Wasser im Verhältnis 10:13 froschisoton gemacht) zur Speisung des Froschherzens verwendet wurde. Durch Zusatz von Kalziumchlorid (0.13—0.22 mg zu 1 cm<sup>3</sup> Serum) konnte die Wirkung völlig kompensiert werden.

Den Beweis, daß diese Wirkung des Tetanieserums am Froschherzen nur die Folge einer Störung des Kationengleichgewichtes und nicht etwa durch ein das Ca antagonistisch beeinflussendes diastolisch lähmendes Gift bedingt ist, sehen *Trendelenburg* und *Goebel* darin, daß die gleichen Wirkungsunterschiede zwischen normalen und tetanischen Serum auch erhalten bleiben, wenn beide mit physiologischer Kochsalzlösung (selbst bis auf 100fache) verdünnt werden. Die Höhe der Herzkontraktionen wird eben weniger durch die absolute Kationenkonzentration, als durch das Verhältnis von Ca- und K-Ionenkonzentration bestimmt.

Im Tetanieserum ist nicht nur die Ca-Ionenkonzentration durch Entionisierung, sondern auch der Gesamtkalkgehalt vermindert. Das Defizit an diffusiblem Ca beträgt 50—70, bzw. 35—45%, je nachdem ob man den CaO-Gehalt des Katzenserums nach *Abderhalden* mit 11 mg oder nach *Heubner* und *Rona* mit 16.1 mg in 100 cm<sup>3</sup> annimmt und nach *Rona* und *Takahashi* 25% für die nicht dialysierbare Form in Abzug bringt.

*Trendelenburg* ist der Ansicht, daß das Kalziumdefizit im Serum allein genügt, um das Zustandekommen der tetanischen Erscheinungen zu erklären.

Die Beziehungen der Tetanie zum Kalkstoffwechsel bildeten auch den Ausgangspunkt für eine therapeutische Beeinflussung der parathyreopriven Tetanie durch Kalksalze. *Mac Callum* und *Voegtlin* (a) haben essigsäures und milchsäures Kalzium in 5%iger Lösung intravenös, subkutan oder per os einverleibt und danach ein Verschwinden der Symptome der parathyreopriven Tetanie bei Hunden konstatieren können. Das Wohlbefinden der Tiere hielt aber nur 24 Stunden an, nach dieser Zeit traten wieder tetanische Krämpfe auf, die aber durch eine zweite Injektion von Kalziumsalzen wieder bekämpft werden konnten. Eine ähnliche Wirkung entfalten auch Magnesiumsalze, doch wird der Erfolg hier durch die toxisch anästhesierende Nebenwirkung verdeckt. Kalium- und alkalische Natriumsalze bedingen eine Verstärkung der Tetaniesymptome, die dann wieder durch größere Mengen von Kalziumsalzen aufgehoben werden kann. Auf Grund dieser therapeutischen Erfolge und der bereits erwähnten Erfahrungen der Autoren über vermehrte Kalziumexkretion glauben *Mac Callum* und *Voegtlin*, daß die Epithelkörperchen eine Kontrolle über den Kalkstoffwechsel ausüben<sup>1)</sup> in dem Sinne, daß nach ihrer Entfernung eine rasche Exkretion, möglicherweise zusammen mit einer ungenügenden Resorption und Assimilation, den Geweben das wirksame Kal-

<sup>1)</sup> Einen interessanten Beleg für diese Auffassung liefern die Beobachtungen von *D. Marine* (i): Hühner mit Mais und Weizen kalkarm gefüttert, zeigen häufig eine beträchtliche Vergrößerung der Epithelkörper, welche durch Zusatz von Kalksalzen zum Futter verhindert werden kann.

zium entzieht. Durch Wegfall der Ca-Ionen treten dann Muskelkrämpfe in derselben Weise auf, wie sie *Loeb* und *Mac Callum* nach Einführung von Oxalaten, die mit Ca unlösliche Niederschläge bilden, bei normalen Tieren nachweisen konnten. Auch in diesem Falle bedingt die Zufuhr frischer löslicher Kalziumsalze ein Verschwinden der Krampfsymptome.

Weitere Versuche von *Mac Callum* und *Vogel* zeigen, daß langsame, über Stunden ausgedehnte Einführung kleiner Mengen von oxalsaurem Natron in die Zirkulation eines Hundes dessen Nervenerregbarkeit derart steigert, daß das Tier einem nach partieller Parathyreoidektomie im Latenzstadium befindlichen tetanischen Tiere gleicht. *Mac Callum*, *Lambert* und *Vogel* haben aus Hundeblood durch Dialyse das Kalzium entfernt und konnten durch Perfusion dieses Blutes durch eine isolierte Extremität eine ebensolche Uebererregbarkeit der Nerven erzeugen, wie durch Tetanieblut. Wurde umgekehrt bei parathyreoidektomierten Hunden das Blut durch normales kalziumhaltiges ersetzt, dann ging die Tetanie und Uebererregbarkeit zurück. Bei Verwendung von kalziumfreiem Blute war das nicht der Fall.

Die therapeutische Beeinflußbarkeit der Tetaniesymptome durch Kalksalze ist nach den folgenden Berichten (*Parhon* und *Urechia*, *Berkeley* und *Bebe*, *Bell* und *Martin*, *Ott*) sowie nach meinen eigenen Erfahrungen und auch den neuesten Versuchen von *Noël Paton* und *Findlay*, *Farner* und *Klinger* nicht zu bezweifeln. Die leichten Tetaniesymptome, ja sogar die schweren Anfälle von Tetanie kann man durch die Einverleibung von Kalksalzen stark vermindern, zuweilen völlig zum Verschwinden bringen. Nach Verlauf von 18—24 Stunden setzen dann die Symptome erneuert mit der gleichen Stärke ein. Eine Verlängerung der Lebensdauer durch tägliche Kalziumgaben konnte ich bei meinen thyreoparathyreopriven Katzen niemals beobachten. Zu den gleichen Ergebnissen gelangte auch *W. Edmunds (k)* bei Kalkzufuhr oder auch Milchfütterung. Nach *Marine (h)* vermag die Kalziummedikation bei der postoperativen Tetanie der Hunde nur dann lebensrettend zu wirken, wenn nicht alle Epithelkörperchen entfernt wurden, bzw. wenn akzessorische Epithelkörperchen in ausreichender Quantität vorhanden sind. Wenn parathyreoidektomierte Tiere unter Zufuhr von Ca-Salzen 2—3 Wochen am Leben bleiben, wird damit das Vorhandensein von Parathyreoidealgewebe bewiesen. *Marine* stellt diese biologische Prüfung der anatomischen Serienuntersuchung als gleichwertig an die Seite. Die akzessorischen Epithelkörperchen dürften auch die Erklärung bilden für die neuestes von *Farner* und *Klinger* berichtete gelegentliche Dauerheilung der Tetanie bei der Katze.

*Arthus* und *Schafermann* konnten durch subkutane Injektion von Chlorkalzium die Lebensdauer von totalektomierten Kaninchen nur um wenige Tage verlängern. Sie geben aber an, daß es ihnen gelungen ist, durch die per os-Darreichung von Chlorkalzium von 12 Kaninchen 5 über einen Monat am Leben erhalten zu haben. Die Beweiskraft von Kaninchenversuchen ist allerdings mit Rücksicht auf das früher Gesagte eine recht geringe.

Die Kalkmedikation wird auch bei der Spasmophilie der Kinder mit symptomatisch gutem Erfolge angewendet. *A. Brown, Mc Lachlan* und *Simpson* fanden neuestens, daß die nicht ganz harmlose intravenöse Injektion von 1·26 g Ca-Laktat bei Säuglingen die Übererregbarkeit temporär aufhebt, aber bleibende therapeutische Effekte nur in Verbindung mit Phosphor und Lebertran erzielt werden, wobei nach etwa 14 Tagen eine Rückkehr der Blutkalkmenge zur Norm nebst Schwinden aller Tetaniesymptome nachzuweisen ist.

Aus der günstigen therapeutischen Wirkung der Kalziumsalze bei der Tetanie kann jedoch ein bindender Schluß auf die pathogenetische Bedeutung dieser Substanz beim Zustandekommen der parathyreopriven Nervensymptome nicht gezogen werden. Es zeigt sich dies schon daran, daß auch andere Kationen (Strontium, Magnesium) die Tetaniekrämpfe günstig beeinflussen können. So berichtet *Canestro (a)*, daß nach subkutaner Einverleibung isotonischer Magnesiumsalzlösungen die Tetaniekrämpfe bei Hunden in 14 Fällen sistierten, wenn auch kein Tier dadurch gerettet werden konnte.

Mit der subkutanen Injektion von Magnesiumsulfat wurden auch bei spasmophilen Kindern vorübergehende Erfolge erzielt, die elektrische Übererregbarkeit sank rasch ab, manifeste Krampfsymptome (Laryngospasmus, Karpopedalspasmen) sistierten (*Berend, E. Klose*).

Nach *Frouin (k)* können Lanthan- und Thoriumsalze in der Menge von 1 g innerhalb 24 Stunden gegeben, die Zahl und Intensität der tetanischen Krampfanfälle vermindern, das Leben der Tiere allerdings nicht verlängern. Von besonderem Interesse ist die Mitteilung von *Joseph und Meltzer (b)*, daß die intravenöse Injektion einer Na Cl-Lösung in molekularer Konzentration in der Menge von 10—20 cm<sup>3</sup> pro Kilo Tier bei parathyreopriven Hunden die Symptome der Tetanie sofort und dauernd zum Verschwinden bringen soll. Ihre Versuchstiere gingen unter zunehmender Abmagerung ohne Krämpfe nach spätestens 14 Tagen zugrunde.

Die sedative Wirkung der Kalziumsalze könnte eine hinreichende Erklärung für ihre krampfhemmende Wirkung bei der Tetanie geben. Aus den Untersuchungen der Schule von *H. H. Meyer* wissen wir, daß einerseits die Kalziumsalze z. B. die durch Physostigmin hervorgerufenen fibrillären Muskelzuckungen zu unterdrücken imstande sind, andererseits durch eine Kalziumentziehung, wie bei Vergiftung durch Salzsäure oder Oxalsäure, eine gesteigerte Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems erzeugt wird (*Chiari und Fröhlich*).

Die Oxalsäurevergiftung hat nicht nur eine gesteigerte galvanische Erregbarkeit der peripheren Nerven (*Neurath*) zur Folge, sondern bedingt auch bei langsamem Verlaufe (0·05 g pro Kilo Katze) tetanische Erscheinungen, wie träge Bewegungen, Muskelschwirren und spastischen Gang (*P. Trendelenburg*).

Hier wäre auch auf die Untersuchungen von *H. Elias* über Säure als Ursache für Nervenübererregbarkeit hinzuweisen. Er konnte zeigen,

daß bei Hunden und Kaninchen durch Einführung verhältnismäßig geringer Säuremengen eine allgemeine Übererregbarkeit des peripheren Nervensystems erzeugt wird. Von den angewandten Säuren (Milchsäure, HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) hat sich die Phosphorsäure als ganz besonders wirksam erwiesen, was auf die Natur des Phosphorsäureions zurückgeführt wird. Die Erregbarkeit wird in geringem Maße auch durch die leicht alkalische Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-Lösung erhöht. Die Übererregbarkeit nach Säurezufuhr äußert sich auf mechanische, elektrische Reize wie auch spontan. Die elektrische Übererregbarkeit konnte durch faradische Reizung häufig, durch galvanische Reizung immer nachgewiesen werden. Die anodische Übererregbarkeit beginnt bereits bei geringeren Säuredosen als die kathodische. Die Minimalwerte der AÖZ und ASZ sinken in höherem Maße als die der KSZ. Diese Säureübererregbarkeit hat ihren Sitz im Nervenstamm oder in den Nervenendigungen (bewiesen durch Erscheinen der Säureübererregbarkeit trotz Rückenmarksdurchschneidung, Plexusdurchschneidung und Nervendurchschneidung und durch negative Resultate nach Curarisierung). Auch bei Reizung von der Gehirnrinde aus besteht eine Säureübererregbarkeit. Sie ist eine Folge der peripher einsetzenden Übererregbarkeit (bewiesen durch lokale Säuerung des Gehirns). Die Säuerung der Gehirnrinde bewirkt eine Neigung zu epileptischen Anfällen (Krampfbereitschaft). Diese kann durch Alkali wieder rückgängig gemacht werden. Am normalen Organismus unwirksame thermische Reize führen nach Säuerung zum klassischen epileptischen Anfall (Versuche mit der *Trendelenburgs*chen Kapsel). Die bei der experimentellen Azidose eintretende Steigerung der Nervenirregbarkeit muß wohl auch als Folge der Minderung der Ca-Ionen aufgefaßt werden.

Entgegen der Meinung aller Experimentatoren gelangt *Schafir* (unter *Ashers* Leitung) auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse, daß die Frage des Einflusses der Kalziumionen auf die Erregbarkeit des sympathischen und parasympathischen Nervensystems noch keineswegs endgültig geklärt erscheint. Relativer Kalziummangel, wie *Schafir* ihn bei Kaninchen durch Blutentziehung und Ersatz des verlorenen Blutes durch reine Kochsalzlösung erzeugte, hatte einen in den einzelnen Versuchen wechselnden Einfluß auf die Erregbarkeit, die durch Adrenalininjektion, durch Reizung des Splanchnicus, Vagus und Depressor geprüft wurde. Ersatz des Blutes durch *Ringer*- und *Tyrode*-Lösung oder *Pohl*sches Serum, wobei der Kalziumionengehalt des Blutes nicht vermindert, eventuell sogar gesteigert wird, beeinflußt die parasympathische Erregbarkeit im günstigen Sinne, so daß eher an eine Erregbarkeitsverminderung durch Kalziummangel zu denken wäre.

Überblicken wir nochmals die Gesamtheit der über den Kalkstoffwechsel bei Veränderungen an den Epithelkörperchen gesammelten Daten und stellen wir ihnen die Befunde an den Epithelkörperchen bei Störungen des Kalkstoffwechsels an die Seite, so kann als feststehend angesehen werden, daß jede Schädigung der Funktion der Epithelkörperchen mit

einer Abänderung des Kalkumsatzes verknüpft ist, die sich in einer ungenügenden Kalzifikation des osteoiden Gewebes dokumentiert. Für eine Beteiligung der Epithelkörperchen an dem Verkalkungsprozesse im Knochen-system sprechen andererseits die morphologischen Befunde an diesem Organe bei den verschiedenen Skeletterkrankungen, so bei der spontanen Rachitis der Ratten, bei dem primären Kalkmangel wie in den Versuchen von *Marine* an kalkarm gefütterten Hühnern, bei der menschlichen Rachitis, bei der Osteomalazie und der Osteoporose. Die strukturellen Veränderungen der Epithelkörperchen sind in diesen Fällen derart, daß sie nicht als Ursachen, sondern viel eher als Folgen des primär durch andere Momente geschädigten Kalkstoffwechsels und als Ausdruck einer vermehrten funktionellen Beanspruchung dieser Blutdrüsen gedeutet werden können.

Der Einfluß der Epithelkörperchen auf den Kalkstoffwechsel manifestiert sich weiterhin darin, daß der Kalkgehalt des Blutes, vor allem aber die Kalziumionenkonzentration, eine nachweisbare Abnahme bei allen Formen der Epithelkörpercheninsuffizienz erfährt, vor allem bei der experimentellen Parathyreoprivie und bei der Guanidinvergiftung (hierbei ist die Kalziumionenabnahme allerdings bisher nicht exakt nachgewiesen). Die krampfmindernde Wirkung der Kalziumzufuhr in beiden Fällen, die analoge Wirkung anderer mehrwertiger Kationen bei der Tetanie und Spasmophilie machen es wahrscheinlich, daß die Steigerung der Erregbarkeit des neuromuskulären Apparates mit einer Störung des Kationengleichgewichtes in ursächlichem Zusammenhang steht. Offen bleibt vorläufig noch die Frage des Zusammenganges zwischen Guanidinanhäufung und Ca-Ionenverarmung im Blute und die Abhängigkeit beider Erscheinungen von der gestörten Epithelkörperchenfunktion.<sup>1)</sup>

### C. Angriffspunkte des Tetaniegiftes.

Die wesentlichsten Symptome der Tetanie sind zweifellos auf eine Übererregbarkeit des Nervensystems zurückzuführen. Für eine nähere Analyse erscheint es jedoch zweckmässig, die sich spontan manifestierenden Symptome der Übererregbarkeit (die faszikulären Zuckungen, das Zittern, die klonischen Krämpfe und tonische Spasmen) und die experimentell auslösbaren Zeichen der erhöhten Erregbarkeit des peripheren neuromuskulären Apparates auseinanderzuhalten.

Die Erregbarkeitssteigerung in der Peripherie wird durch die geänderte Beantwortung von mechanischen und vor allem galvanischen

<sup>1)</sup> In der auf Seite 292 erwähnten neuesten Arbeit weisen *E. Frank*, *R. Stern* und *M. Nothmann* hypothetisch darauf hin, daß die Fixation des Guanidins an die lebende Substanz irgendetwas mit der Lockerung der Kalziumbindung und seiner Verdrängung aus dem Plasmakolloiden zu tun hat. Durch diese Annahme wäre zwischen der Lehre, die in einer Minderung des Ca-Gehaltes der Säfte und Organe bei der Tetanie das Wesentliche sieht, und der Annahme einer Guanidin-Toxikose bei der Tetanie die Brücke geschlagen.



Reizen nachgewiesen. Bei der Prüfung mit dem galvanischen Strom kann durch die Angabe der Stromstärke in Milliampère, bei welcher eine Zuckung ausgelöst wird, die Erregbarkeit ziffermäßig festgestellt und überdies noch ermittelt werden, ob die Reihenfolge der Reizbeantwortung der Norm entspricht.

Beim Menschen wird am Nervus ulnaris und radialis für Kathodenschließungszuckung beim Erwachsenen 0·9—3·5 Milliampère, bei Kindern am Nervus peroneus 3—5 Milliampère als normaler Wert angesehen; bei Tetaniekranken sind viel niedrigere Werte (0·1—0·8 M. A.) anzutreffen. Bei kleinen Kindern wird schon eine geringe Verminderung des normalen Wertes als Zeichen der Spasmophilie betrachtet; überdies ist auch eine anodische Übererregbarkeit hier relativ häufig.

Bei den verschiedenen parathyreoopriven Versuchstieren wissen wir seit den ersten diesbezüglichen Angaben von *J. Wagner*, daß die galvanische Übererregbarkeit der peripheren Nerven schon vor dem Eintritt der tetanischen Krämpfe nachweisbar ist, und sie wird als wichtiges Zeichen der Tetanie verwertet. Zu dieser Prüfung wurden gewöhnlich die bloßgelegten oder auch die durchschnittenen Nerven benützt. Systematische Untersuchungen über die elektrische Erregbarkeit der Nerven und Muskeln als Grundlage der experimentellen Analyse der tetanischen Veränderungen sind am Hund, Katze und Kaninchen (und zwar am unversehrten N. tibialis posticus und am äußeren Bauch des Musculus gastrocnemius) von *Noël Paton*, *Findlay* und *Watson* neuestens durchgeführt worden.

Sie finden, daß die normale Reizbeantwortung sehr variabel ist. Im allgemeinen ist die Reihenfolge: Kathodenschließungszuckung, Anodenschließungszuckung, Anodenöffnungszuckung, Kathodenöffnungstetanus. Doch nicht selten ist die Anodenöffnungszuckung besser ausgeprägt als die Anodenschließungszuckung.

An Hunden tritt die K. S. Z.	die K. Ö. Z.
bei M.-A. 1—2	4—11
bei Katzen                   0·2—2	1·7—10 ein.

Bei der Gastrocnemiusreizung sind gewöhnlich größere Stromstärken zur Zuckung notwendig als bei der Tibialisreizung. Die Reaktionen vom Muskel und Nerven variieren nicht immer im gleichen Verhältnis zu einander. Besondere Berücksichtigung verdient die Tatsache, daß die elektrische Erregbarkeit mannigfachen, durch verschiedene Faktoren bedingten Schwankungen unterliegt. Die Narkotika erzeugen eine leichte vorübergehende Steigerung, Physostigmin eine erhebliche Steigerung und Curare in hinreichender Dosis eine Aufhebung der Nervenirregbarkeit. Nach den englischen Autoren soll mit Ausnahme des Guanidins kein Pharmakon eine Übererregbarkeit der Nerven und Nervenendigungen bedingen, eine Behauptung, die allerdings mit den Versuchsergebnissen

von *H. Elias* im Widerspruch steht. Eine durch Unterbindung der Arterie erzeugte Anämie der Extremitäten bedingt einen deutlichen, die Dezerebrierung einen leichten Anstieg der Erregbarkeit, doch wird die Erregbarkeit weder durch Rückenmarksdurchtrennung, noch nach Durchtrennung der hinteren Spinalwurzeln oder der motorischen Nervenstämmen selbst, so lange keine Degeneration eintritt, irgendwie verändert.

Nach der totalen, aber auch schon nach der partiellen Parathyreoidektomie ist bei allen Tieren, am besten an Katzen, gewöhnlich schon nach 24 Stunden eine Steigerung der galvanischen Nerven-erregbarkeit nachweisbar, die oft das einzige, bis zum Tode anhaltende Tetanie-symptom bildet. Sie ist bei allen polaren Reizarten vorhanden und mitunter sehr erheblich, z. B. K. S. Z. bei 0·1 M.-A., A. Ö. Z. bei 3—1 M.-A. Eine Änderung in der Reihenfolge der polaren Reizeffekte gehört nicht zur Regel, doch kann nicht selten die A. Ö. Z. über die A. S. Z., sogar über die K. S. Z. prävalieren. Unmittelbar nach einem tetanischen Krampf-anfall ist die Übererregbarkeit zumeist nicht nachweisbar.

Über die Genese und die Lokalisation der peripheren Nerven-übererregbarkeit liegen einige experimentelle Untersuchungen mit der Durchtrennung des Nerven bereits vor.

Ich selbst habe mich in zahlreichen Versuchen mit dem Lokalisationsproblem befaßt und konnte folgende Befunde erheben: In einer Extremität, deren Nerven durchschnitten sind, treten nach der Parathyreoidektomie keine Zuckungen auf, doch ist die Übererregbarkeit am Nerven vorhanden, sofern zwischen beiden Eingriffen keine allzulange Zeit verflossen ist. Enerviert man die Extremität erst in einem Zeitpunkte, da die Tetanie bereits am ganzen Körper manifest ist, dann erlöschen zwar die Muskelzuckungen in diesem Bein vollkommen, aber die Übererregbarkeit des Nerven ist noch nachweisbar, wenn sie auch sehr bald verschwindet. Durch Druck auf den vor einigen Stunden durchtrennten Nerven kann man einen Muskelkrampf der Pfote auch dann nicht auslösen, wenn der Nerv noch galvanisch erregbar ist. Der von mir wiederholt erhobene Befund, daß die Übererregbarkeit nach der Nervendurchschneidung rasch schwindet, steht im Widerspruch mit den Angaben von *Falta* und *Rudinger*, welche bei bestehender Tetanie den Ischiadikus durchschnitten und dann noch einige Tage elektrische Übererregbarkeit und noch bis zu dem 9 Tage später erfolgenden Tode des Tieres normale Erregbarkeit des Nerven konstatierten, während in ihren Versuchen ein vor der Parathyreoidektomie durchtrennter Nerv nach dieser Operation überhaupt keine Übererregbarkeit aufwies.

Zur Erklärung dieser divergenten Befunde wäre vielleicht in Betracht zu ziehen, daß ich stets an der vorderen Extremität den ganzen Nervenplexus durchschnitt, während *Falta* und *Rudinger* nur den Ischiadikus durchtrennten. Diese Operation reicht aber nicht einmal hin, um die Muskelkrämpfe in der betreffenden Extremität zum völligen Verschwinden zu bringen. Aus diesem Grunde hat schon *Mac Callum* noch den vorderen

Kruralnerven und den Nervus obturatorius mitdurchtrennt. Wird überdies die Ischiadikusdurchschneidung nicht hoch oben beim Austritte des Plexus aus dem Becken vorgenommen, dann ist keine Gewähr für die vollkommene Abtrennung vom Zentrum gegeben. Die von den genannten Autoren gegebene Deutung, daß bei der Tetanie der erhöhte Erregungszustand seinen Grund in einer abnormen Ladung des gesamten Neurons von dem trophischen Zentrum, der Vorderhornanglienzelle aus mit einer noch unbekanntem, nicht definierbaren Substanz hat, und daß diese Ladung im peripheren Nervenstumpfe noch einige Zeit vorhält, erscheint demnach überflüssig.

*Mac Callum (i, j)* zeigte dann, daß die Erregbarkeit eines während einer voll entwickelten Tetanie durchschnittenen peripheren Nerven mindestens noch 2 Tage in gleicher Weise erhöht ist, wie am intakten Nerven, dann allerdings sehr rasch verloren geht, so daß der Nerv auf keinerlei Strom mehr antwortet. Wenn man die Nerven nach Entfernung der Epithelkörperchen durchschneidet, so nimmt während der Entwicklung der Tetanie ihre Erregbarkeit ebenso zu wie die der intakten und diese Übererregbarkeit bleibt bis zu ihrer Degeneration vorhanden, die dann ein plötzliches vollkommenes Erlöschen zu Folge hat. Gegen die Auffassung von *Falta* und *Rudinger* und für eine direkte, von der motorischen Ganglienzelle unabhängige Läsion der peripheren Nerven sprechen die äußerst interessanten Durchblutungsversuche von *Mac Callum*. Er verband die Arteria und Vena femoralis eines normalen Hundes mit der Karotis und Jugularis eines auf der Höhe der Tetanie befindlichen Tieres, so daß die peripheren Teile der Nerven und Muskeln der Extremität vom Blute des tetanischen Hundes durchspült waren, während das Rückenmark normales Blut erhielt. Schon nach einer Stunde erlangte der Hüftnerf den hohen Grad und die qualitativen Veränderungen der für die Tetanie charakteristischen Eigentümlichkeiten der Übererregbarkeit. Eigentliche Krämpfe traten nicht auf. Die Wiedervereinigung der femoralen Blutgefäße mit ihren eigenen Stümpfen, die Durchblutung der Extremität mit dem eigenen normalen Blute führte zur Rückkehr der normalen Erregbarkeit.

Die neueren Versuche von *Noël Paton* und seinen Mitarbeitern zeigen gleichfalls, daß die Ladungstheorie keine Berechtigung hat, daß an dem Zustandekommen der Übererregbarkeit des peripheren Nerven die Rückenmarkszentren nicht beteiligt sind, denn diese Übererregbarkeit tritt auch dann ein, wenn der Nerv vor oder gleichzeitig oder auch nach der Epithelkörperchenentfernung durchschnitten wird, und sie bleibt solange bestehen, bis der Nerv degeneriert.

Die Übererregbarkeit hat ihren Sitz nicht in der Nervenfasern, sondern im Nervenendapparat. Zum Beweis hiefür dient ein interessantes Experiment von gekreuzter Zirkulation an zwei Tieren, das von den englischen Forschern ausgeführt wurde. Der periphere Abschnitt des Beines des Hundes A wird mit dem Blute eines tetanischen Hundes B und

der periphere Teil des Beines von B mit dem normalen Blut von A durchströmt. Es zeigte sich, daß beim Hund A eine Steigerung der Erregbarkeit nicht nur am N. tibialis posticus, sondern auch am Stamme des Ischiadikus auftrat, obwohl der letztere doch nur von normalem Blut bespült war, während umgekehrt beim Hund B die Erregbarkeit an beiden Stellen abnahm, obwohl der Stamm des Ischiadikus von B noch von Tetanieblut versorgt war.

Neu ist die Feststellung der englischen Autoren, daß auch die direkte galvanische Erregbarkeit der Muskeln nach der Parathyreoprivie erhöht ist, wenn auch im allgemeinen nicht in jenem Ausmaße wie die des Nerven. Die nähere Analyse dieses Phänomens ergab nun folgendes: Die Muskelübererregbarkeit wird durch Kuraredosen, welche die Nervenwirkung aufheben, häufig vollkommen zum Schwinden gebracht, in einzelnen Fällen nicht vollkommen. Sie verschwindet auch, wenn der durchschnittene Muskelnerv vollständig degeneriert ist. Am denervierten Muskel ist es recht schwer festzustellen, ob die gesteigerte Erregbarkeit auf die Epithelkörperchenentfernung oder auf die Degeneration zu beziehen ist. Doch konnte in manchen Fällen eine durch Kurare nicht vernichtbare leichte Erregbarkeitssteigerung des Muskels als Folge der Parathyreoprivie bewertet werden; am degenerierten Muskel ist weder die Parathyreoidektomie noch das Kurare imstande, irgendwelche Erregbarkeitsänderung zu erzeugen. Aus diesen Versuchen wird geschlossen, daß der wesentliche Anteil an der Erregbarkeitsteigerung dem nervösen Gewebe im Muskel zufällt, daß jedoch auch der postneurale Teil, die rezeptive Substanz, in gewissem Ausmaße beteiligt ist.

Ein besonderes Gewicht wird auf die Tatsache gelegt, daß zwischen dem Grade der Übererregbarkeit des peripheren motorischen Apparates und den manifesten Krämpfen keine Proportionalität besteht und daß sogar ein gewisser Antagonismus zwischen beiden in Erscheinung tritt, darin bestehend, daß die heftigen nervösen Symptome von einer Abnahme der peripheren Erregbarkeit unmittelbar gefolgt sind.

Die abnorme Erregbarkeit betrifft nicht nur die motorische, sondern auch die sensible (*Hoffmannsches* Phänomen) und sensorische Sphäre (*v. Frankl-Hochwart*, *Chvostek jun.*) des zerebrospinalen Systems. Sie erstreckt sich auch auf das vegetative Nervensystem, wo sie sich in erster Reihe durch eine leichtere Ansprechbarkeit für chemische Reize äußert.

*Falta* und *Kahn* führen für das Vorhandensein einer Übererregbarkeit der sympathischen Nervenendigungen nach Epithelkörperexstirpation einen interessanten Versuch an. Einem Hunde wurden beide linken Epithelkörperchen und rechts die Thyreoidea mit beiden Epithelkörperchen exstirpiert. Nach zwei Tagen wurde Adrenalinlösung in steigenden Dosen in die Vene infundiert. Während bei normalen Hunden mit steigender Dosis allmählich eine dauernde Blutdrucksteigerung eintritt, war bei diesem

tetanischen Hunde nach der 10 Minuten dauernden Infusion von 20  $cm^3$  einer 1 $\%$ igen Lösung von Adrenalin (aus der Stammlösung von 1:1000, im Ganzen also 0.2 mg Adrenalin) ein deutlicher Abfall des Blutdruckes von 30 mm Hg eingetreten, welcher mit der Sistierung der Adrenalinzufuhr wieder verschwand. Bei einer doppelt so starken Konzentration der Adrenalinlösung (0.4 mg Adrenalin) trat ebenfalls ein dauernder, aber geringerer Abfall ein und erst auf die dreifache Adrenalinmenge folgte nach einem vorübergehenden Abfall ein dauernder Anstieg des Druckes. Die primäre vasodilatierende Wirkung des Adrenalins soll hier auf eine erhöhte Erregbarkeit der sympathischen Nervenendigungen hinweisen.

Zur gleichen Schlußfolgerung, daß nämlich die Zerstörung der Epithelkörperchen eine Steigerung der Erregbarkeit des Sympathikus, insbesondere aller Komponenten des Vasomotorenmechanismus (der sympathischen Ganglienzelle, der myoneuralen Verbindung und der Gefäßmuskeln) herbeiführe, gelangten auch *R. G. Hoskins* und *Wheeler (c)* auf Grund ihrer Versuche an Hunden, in welchen nach Epithelkörperchenausschaltung im Gegensatz zu dem Versuchsergebnisse von *Falta* und *Kahn* durch Adrenalin, sowie durch Nikotin und Pituitrin eine viel stärkere Blutdrucksteigerung beobachtet werden konnte, als an denselben Tieren durch dieselben Substanzmengen vor der Operation nachzuweisen war. Obwohl zwischen den sonstigen Erscheinungen der Parathyreoprivie und der vasomotorischen Erregbarkeit ein strikter Parallelismus nicht bestand, wurde doch die Zugehörigkeit der letzteren zur Tetanie klargelegt, insbesondere durch den Umstand, daß die intravenöse Ca-Zufuhr die vasomotorische Übererregbarkeit ebenso zum Schwinden brachte wie die sonstigen tetanischen Symptome.

*Burns* und *Watson (c)* berichten über Versuche, in welchen durch Guanidin nicht nur eine Steigerung der Erregbarkeit des Nervenmuskelpräparates, sondern auch eine verstärkte Wirkung des Adrenalins auf die Gefäß- und Uterusmuskulatur demonstriert wird.

*Burns* und *Watson (a)* zeigten ferner, daß nach der Parathyreoidektomie bei Katzen (ohne Tetaniesymptome) und ebenso nach entsprechenden Dosen von Guanidinsalzen die Erregbarkeit des Vagus am Halse für die Herzhemmung herabgesetzt ist, eine Störung, die in beiden Fällen durch Kalziumlaktat behoben werden kann. Die nähere Analyse der Guanidinwirkung am Froschherzen ergab eine Ausschaltung der Synapse analog der Nikotinwirkung, erst nach größeren Dosen eine periphere Lähmung entsprechend der Atropinwirkung. Die bei parathyreopriven Tieren beobachtete Tachykardie wäre somit in einer Beeinträchtigung des Hemmungsmechanismus begründet. In einer neueren zweiten Arbeit (*b*) zeigen dieselben Autoren, daß Guanidin in der niedrigen Konzentration von 0.25—1.7% am Froschherzen eine primäre, wahrscheinlich durch Acceleransreizung bedingte Pulsbeschleunigung und darauf folgende starke Verlangsamung erzeugt, die durch Vagusreizung und Reflexhemmung infolge peripherer

Vasokonstriktion bedingt sein dürfte. Die Guanidinwirkung konnte als eine nikotinähnliche am sympathischen Neuron lokalisiert werden.

*Rosenow (d)* findet in Übereinstimmung mit älteren Ergebnissen am isolierten Froschherzen nach der *Straubschen* Versuchsanordnung, daß das Methylguanidin und Guanidinsalze in stärkeren Konzentrationen Stillstand in der Diastole hervorrufen, eine Wirkung, die durch die gründliche Auswaschung des Herzens jederzeit beseitigt werden kann; schwächere Konzentrationen verursachen eine Zunahme der Systolenhöhen.

Die zweite einer näheren Analyse dringend notwendige Frage betrifft die Genese und die anatomische Lokalisation der klinisch wahrnehmbaren motorischen Reizerscheinungen, der klonischen Krämpfe und der tonischen Spasmen bei der Tetanie. Eine abgeschlossene Beantwortung dieser Frage kann trotz der vielfachen experimentellen Untersuchungen bisher nicht gegeben werden.

Das sofortige Aufhören der Zuckungen und des Tonus in einer Extremität, deren Nerven durchschnitten sind, beweist zunächst, daß zum Zustandekommen dieser Reizerscheinungen eine Beteiligung zentraler Nervenapparate notwendig ist. Daß die periphere Übererregbarkeit an sich zu besonderen klinischen Symptomen führen kann, ergibt sich aus einer alten Beobachtung von *M. Schiff*, auf welche *Carlson* und *Clara Jacobson (b)* neuerdings ausdrücklich wieder hinweisen. Man sieht während des Bestehens einer mäßigen oder schweren Tetanie stundenlang anhaltende, mit der Kontraktion des Herzens synchrone Zuckungen des Zwerchfells, die sich jedoch von den tetanischen Kontraktionen des Diaphragmas bei der normalen Atmung wesentlich unterscheiden und von diesen verdeckt werden können. Diese zum Auftreten von Tachypnoeparoxysmen führenden Zwerchfellzuckungen beruhen auf einer durch den Aktionsstrom des Herzens erzeugten Reizung der Nn. phrenici, welche aber nur bei einer Erregbarkeitssteigerung der Endapparate dieser Nerven zu manifesten Bewegungseffekten führt. Diese Tachypnoe ist somit rein peripherer Genese.

Für die sonstigen motorischen Reizerscheinungen ist eine Mitbeteiligung der nervösen Zentren zweifellos notwendig. Fraglich bleibt es nur, ob eine besondere Erregung der Zentralapparate angenommen werden muß oder ob nicht schon die normalen zentralen Impulse bei der in der Peripherie bestehenden Übererregbarkeit eine exzessive Tätigkeit der Erfolgsorgane auslösen können. Gegen die letztere Annahme spricht allerdings der Umstand, daß zwischen dem Grad der Übererregbarkeit in der Peripherie und den manifesten Krämpfen kein Parallelismus besteht. Weniger die Abnahme der Übererregbarkeit nach den Krämpfen, worauf *Noël Paton* und seine Mitarbeiter ein großes Gewicht legen, was aber als Ermüdungscheinung aufgefaßt werden könnte, vielmehr die Tatsache, die von ihnen wiederholt festgestellt wurde, daß die Krämpfe auftreten zu einer Zeit, da die Erregbarkeitssteigerung keine große ist, und daß die Krämpfe

fehlen bei hoher peripherer Übererregbarkeit, sind als Beweismomente anzusehen.

Wir werden zur Annahme gedrängt, daß auch die nervösen Zentren in den Zustand erhöhter Erregbarkeit gelangen, um das Auftreten der motorischen Reizerscheinungen zu verstehen. Dann aber muß eine genauere Untersuchung des Sitzes dieser zentralen Veränderungen unternommen werden. Dieser Aufgabe hat sich zum Teil schon *Lanz* in *Horsleys* Laboratorium im Beginne der 90er Jahre gewidmet, in neuerer Zeit sind dann solche Lokalisationsversuche von mehreren Seiten unternommen worden.

Die Bedeutung höher gelegener Hirnteile, des Groß- und Kleinhirns für die tetanischen Krämpfe ist noch nicht genügend gewürdigt. Es wird stets erwähnt, daß *Horsley* und *Lanz* nachgewiesen haben, daß nach Exstirpation der motorischen Rindfelder der einen Seite die Tetanie an der gekreuzten Körperhälfte bestehen bleibt und, wie *Mustard* angibt, in Charakter und Intensität nicht beeinflußt wird.

Meine Erfahrungen sind einigermaßen abweichende. Beobachtet man solche Tiere näher, dann kann man feststellen, daß während der tetanischen Krämpfe jene Körperhälfte, deren motorische Region exzidiert wurde, viel intensiver betroffen ist als die andere. Im tetanischen Anfalle ist die tonische Muskelstarre dieser Seite besonders stark ausgebildet. Andererseits ist zu Zeiten der Remissionen, wenn die Muskelzuckungen spontan oder wie, in meinen Versuchen, durch Schilddrüsenfütterung völlig sistieren, sowohl bei Hunden als auch bei Katzen eine so deutliche Hemiparese wahrnehmbar, wie man sie sonst nach Exstirpation der Rindfelder bei nicht parathyreoopriven Tieren niemals sieht.

*Noël Paton*, *Findlay* und *Watson* weisen darauf hin, daß die tetanischen Zuckungen und die Tonuszunahme der Muskulatur bei parathyreoopriven Tieren häufig erst bei Willkürbewegungen in Erscheinung treten, und erblicken in diesem Intentionstremor den Ausdruck eines Einflusses der Hirnrinde. Der Wegfall dieses wahrscheinlich regulierenden Einflusses zeigt sich auch in der Verstärkung der Krämpfe im Beginne einer Narkose.

Um die Hirnrinde auszuschalten, bedienten sich diese Experimentatoren der Dezerebration, der Durchtrennung des Hirnstammes vor den Vierhügeln bei tetanischen Katzen und fanden neben der Enthirnungsstarre eine Steigerung der tetanischen Krämpfe.

Aus diesen mit meinen Ergebnissen übereinstimmenden Versuchen kann geschlossen werden, daß die Großhirnrinde an dem Zustandekommen der Krämpfe nicht beteiligt ist, daß sie aber auf die Intensität der Symptome einen hemmenden oder regulatorischen Einfluß ausübt.

Die Bedeutung des Kleinhirns erhellt aus folgenden Beobachtungen: Ich sah nach Ausschaltung der Kleinhirnrinde der einen Seite bei einer Katze eine deutliche Steigerung der tetanischen Erscheinungen auf der gleichen Körperseite. Schon *Lanz* verzeichnete ein ähnliches „nicht völlig

gesichertes“ Ergebnis. Doch bemerkt *Noël Paton*, wie ich glaube mit Recht, daß für diesen Effekt vielleicht die primär erregende Wirkung der Kleinhirnläsion verantwortlich gemacht werden könnte.

Der Einfluß des Kleinhirnausfalles ergibt sich viel einwandfreier aus den Versuchen, in welchen das Rückenmark durchschnitten wird an Tieren, welche entweder gleichzeitig parathyreoidektomiert werden oder schon vorher eine Tetanie hatten. Ein Unterschied zwischen diesen zwei Fällen ist nicht wahrzunehmen. Nach der Markdurchtrennung (in der Höhe des 6.—8. Brustwirbels) tritt eine komplette schlaife Lähmung des Hinterkörpers mit zunächst erhaltenen, oft sogar gesteigerten Reflexen ein. Wenn nun tetanische Muskelzuckungen bestehen oder neu auftreten, dann sieht man deutlich, daß auch im komplett gelähmten Hinterkörper nicht nur leichte fibrilläre Kontraktionen, sondern auch zu Bewegungseffekten führende, blitzartig rasche Zuckungen ausgedehnter Muskelterritorien auftreten. Es gewährt einen eigentümlichen Anblick, wenn die gelähmten hinteren Extremitäten so rasch und intensiv zucken, daß sie scheinbar Laufbewegungen ausführen. In dem Verhalten der vorderen und hinteren Partie des Tieres besteht aber ein merkbarer Unterschied, welcher bei dem Anschwellen der Muskelkrämpfe zu einem tetanischen Anfalle besonders sinnfällig wird. Dann sieht man am Vordertier äußerst heftige klonische Muskelzuckungen, welche von tonischen Starrkrämpfen unterbrochen werden; auch in den Pausen ist die Muskulatur rigid. Demgegenüber ist das Hintertier in viel geringerem Maße an den Krämpfen beteiligt. Die Muskulatur ist schlaff, nur fibrilläre Muskelzuckungen und einzelne größere, blitzartige Kontraktionen, scheinbare Laufbewegungen sind sichtbar; aber es fehlt jede Spur einer tonischen Starre.

*Falta* und *Kahn* bestritten die Richtigkeit dieser meiner Beobachtungen unter Hinweis auf die Angaben von *Munk* und die von *Falta* und *Rudinger*. Doch erwähnt *Munk* nur das Weiterdauern von Spasmen in den nach Durchschneidung des Rückenmarks gelähmten hinteren Extremitäten; ich verstehe unter Spasmen die Zuckungen und klonischen Krämpfe, nicht aber die tonische Starre. *Falta* und *Rudinger* erwähnen nach der Rückenmarksdurchschneidung eine gesteigerte galvanische und mechanische Erregbarkeit der Nerven und die Beteiligung der komplett gelähmten hinteren Extremitäten an den tetanischen Krämpfen, aber nichts von den tonischen Spasmen.

Nach *Carlson* und *Jacobson* zeigen die hinteren Extremitäten nach der Markdurchtrennung weder Zuckungen und Krämpfe noch auch eine tonische Starre, vielmehr eine schlaife Lähmung bei den Tetanieanfällen.

*Mustard* konnte nach der Durchschneidung des Dorsalmarkes am Hintertiere nur gesteigerte motorische Erregbarkeit und gesteigerte Reflexe, aber keine Krämpfe antreffen. Er ebenso, wie *Carlson* und *Jacobson*, ist der Ansicht, daß die am Hintertier beobachteten anscheinend spontanen



Krämpfe, reflektorisch durch Dehnung der Vorderteile des Tieres ausgelöst worden sind.

Die neuen Versuche von *Noël Paton*, *Findlay* und *Watson*, in welchen bei parathyreoidektomierten Hunden das Rückenmark an der Grenze von Brust und Lendenmark durchtrennt wurde, liefern eine vollständige Bestätigung meiner Beobachtungen. Während das Zittern und die Zuckungen am Hintertier persistieren, schwindet der gesteigerte Muskeltonus. Die klonischen Bewegungen der hinteren Extremitäten sind auch völlig unabhängig von denen des Vordertieres, wie durch eine Kurve illustriert wird. Die Experimentatoren gelangen zu dem Schlusse, daß die Tremoren und Zuckungen unabhängig sind von höheren Zentren, daß aber diese für das Zustandekommen des gesteigerten Tonus eine ausschlaggebende Bedeutung besitzen.

Während *Lanz* der Meinung war, daß seine Versuche auf das verlängerte Mark als den Hauptsitz der Tetanie und auf eine Beeinflussung der Krämpfe auch von höheren Zentren hinweisen, folgern die englischen Autoren aus ihren Versuchen mit Dezerebration und Dekapitation, resp. Rückenmarksdurchtrennung, daß für die tonische Starre das Kleinhirn verantwortlich sei, während das Großhirn regulatorisch nicht nur in den Tonus, sondern auch in die klonischen Zuckungen eingreife.

In einer neuesten Experimentaluntersuchung von *Luckhardt*, *Sherman* und *Serbin* wird gleichfalls bestätigt, daß beim Hund mit durchschnittenem Rückenmark die Parathyreoidektomie in den hinteren Extremitäten Zuckungen unabhängig vom Vordertier zur Folge hat, während der Tonus vermindert erscheint. Die Experimentatoren heben die stark gesteigerte Reflexerregbarkeit vor und während des tetanischen Anfalls und den Umstand hervor, daß durch bestimmte Dosen von Strychnin den tetanischen völlig gleiche Zuckungen ausgelöst werden können. Ihrer Auffassung nach ist das Kleinhirn für die Intensität des Muskeltonus verantwortlich zu machen.

Das Kleinhirn dürfte ferner, wie schon *Lanz* seinerzeit bemerkte, namentlich in den späteren Stadien der Erkrankung an der eigentümlichen Gleichgewichtsstörung und dem schwankenden Gange, das Großhirn wieder an den zuweilen zu beobachtenden epileptiformen Krämpfen tetanischer Tiere beteiligt sein.

Die faszikulären und klonischen Zuckungen müssen wohl genetisch in das Rückenmark lokalisiert werden und für diese tetanischen Veränderungen ist die Auffassung von *Falta* und *Kahn*, daß ihr Sitz in den Ganglienzellen des Rückenmarkes gelegen sei, als richtig anzuerkennen.

Einer näheren Erörterung bedarf noch die Frage, in welchem Antheile des Rückenmarkes die Übererregung sitzt und auf welchem Wege sie zustande kommt. *Rudinger (c)* verlegte den tetanischen Übererregungszustand in die Vorderhornganglienzellen bzw. in das ganze periphere Neuron. Diese Anschauung wurde in einer späteren Mitteilung von *Falta* und *Rudinger (a)* dahin modifiziert, daß der Übererregungszustand die motori-

schen und sensiblen Ganglienzellen, bzw. die peripheren Nerven betrifft. Dieser Zustand der Übererregbarkeit sollte dadurch zustande kommen, daß die Hemmungen, welche normalerweise von den Epithelkörperchen auf dem Wege der hinteren Wurzeln dem Rückenmarke zufließen, nach Entfernung der Epithelkörperchen in Wegfall kommen. „Durch die beständige Aufspeicherung neuer Energien in den motorischen Ganglienzellen kommt es endlich zum Überfließen des Reizes, zum Ausbruch des tetanischen Anfalls.“

Diese komplizierte Hypothese ist experimentell ganz ungenügend fundiert. Ihre einzige tatsächliche Stütze bildet die Wiederherstellung der Adrenalinglykosurie beim thyreoparathyreopriven Hund, woraus auf einen hemmenden Einfluß der Epithelkörperchen auf den Sympathikus geschlossen wird.

Ein experimenteller Gegenbeweis liegt zunächst in den Versuchen von *Mustard*, der in dem Hinterbein, dessen hintere Spinalwurzeln durchschnitten waren, nach der Parathyreoidektomie ebenso intensive Krämpfe sah wie in einem normalen Bein.

*Noël Paton*, *Findlay* und *Watson* wiederholten diesen Versuch bei tetanischen Hunden, wobei sie sich von der vollzogenen Durchtrennung aller Hinterwurzeln des Ischiadikus autoptisch überzeugten. Sie konstatierten, daß das Zittern und die Zuckungen in dem der afferenten Bahnen beraubten Hinterbein andauerten. Über die tonischen Spasmen in dieser Extremität wird in einem Versuch die Beteiligung an einem allgemeinen tonischen Krampfanfall, sowie die Rigidität in der anfallsfreien Zeit, in drei anderen Experimenten, die auffallende Muskelschlaffheit der afferent enervierten Extremität vermerkt. Mit Rücksicht auf die Annahme von *E. Frank*, daß die Tonusnerven in den hinteren Wurzeln verlaufen, bedürfen diese Angaben dringend einer Nachprüfung.

In Bezug auf die Genese des Zitterns und der Zuckungen schließen die englischen Autoren aus ihren Versuchen, daß hierfür nicht das afferente Neuron, sondern nur die Tätigkeit bzw. die Übererregbarkeit des efferenten Neurons verantwortlich zu machen sei. Zur Stütze dieser Ansicht wird auf die Beobachtung hingewiesen, daß in einer allgemeinen Anästhesie durch Chloroform oder Äther zu einer Zeit, da die Reflexe erloschen sind, die parathyreopriven Krämpfe noch andauern und erst bei der Vertiefung der Narkose vollkommen verschwinden.

Die in dem motorischen Neuron bestehende Übererregbarkeit kann auch bei reflektorisch zugeführten Impulsen eine verstärkte Aktion zur Folge haben. Von diesem Gesichtspunkte sind jene Krampfformen zu beurteilen, welche bei der Parathyreoprivie künstlich erzeugt werden, wie das *Trousseau*sche und *Pool*sche Phänomen am Arm und das *Schlesinger*sche Beinphänomen.

Für das letztere ist es von vorneherein wahrscheinlich, daß es durch direkte Einwirkung auf den Nerven zustande kommt, ohne daß die Blut-

versorgung des Beines im geringsten beeinträchtigt wäre. *Pool* betonte schon, daß bei dem Armphänomen keine Veränderung des Radialis pulses eintritt. Für das *Trousseau*sche Phänomen zeigt nun neuestens *H. Schäffer* (b), daß dabei die Anämie unwesentlich ist und daß es durch Reizung der Nervenstämmen im Sulcus medialis zustande kommt. Er weist weiters nach, daß es sich dabei nicht um eine direkte Erregung des übererregten motorischen Nerven, sondern um eine reflektorische Auslösung des Krampfes handelt. Die Beobachtung v. *Frankl-Hochwartz*, daß nach einseitiger Armumschnürung doppelseitiges *Trousseau*-Phänomen eintritt, spricht schon in diesem Sinne. *Schäffer* findet bei der Registrierung der Aktionsströme während des *Trousseau*-Krampfes 50 Aktionsstromstöße pro Sekunde, jenen Rhythmus, den *Piper* bei Willkürinnervation menschlicher Muskeln festgestellt hat. Damit ist die Mitwirkung des Zentralorgans am Zustandekommen des Krampfes bewiesen, zugleich ist aber auch gezeigt, daß der Krampf nicht einem gesteigerten Tonus, sondern einem Tetanus im physiologischen Sinne entspricht.

Die auf die *Frankschen* Anschauungen gegründete Meinung *Schäffers*, daß im *Trousseau*schen Phänomen auch tonische Komponenten vorhanden seien, ist keineswegs hinreichend begründet.

In einem spontanen tetanischen Anfall verzeichnete *Schäffer* eine Aktionsstromkurve vom sogenannten Ermüdungstypus nach *Gregor* und *Schilder*: Herabsetzung der Aktionsstromfrequenz, niedrigere, unregelmäßige Amplituden und häufig längere Pausen zwischen den einzelnen Schwankungen.

Die relativ häufige Koinzidenz der Tetanie mit gastrointestinalen Störungen läßt vielleicht einen Einfluß des vegetativen Nervensystems auf den Ausbruch und Verlauf der Tetanie vermuten. Der von *W. L. Palmer* versuchte experimentelle Beweis hierfür konnte aber nicht erbracht werden; denn weder die doppelseitige Vagotomie und Splanchnikotomie, noch auch durch Krotonöl gesetzte gastrointestinale Reize änderten bei parathyreopriven Tieren irgendetwas an dem gewohnten Tetaniebild.

Resümieren wir in Kürze die Ergebnisse der hier mitgeteilten Untersuchungen. Im Mittelpunkte der Tetanie steht die Erregbarkeitssteigerung des gesamten Nervensystems, vor allem des neuromuskulären Apparates. Die manifesten Tetaniesymptome sind phänomenologisch und genetisch in zwei Gruppen zu trennen. Der ersten, zu welcher die faszikulären Zuckungen, das Zittern und die klonischen Krämpfe gehören, liegt eine Übererregbarkeit der motorischen Rückenmarkszentren zugrunde und diese motorischen Reizerscheinungen werden durch autochthone Erregungen der Vorderhornanglienzellen ausgelöst, wenn auch naturgemäß bei der bestehenden erhöhten Erregbarkeit auch auf dem Wege des Reflexes Krämpfe vermittelt werden können.

Die zweite Gruppe von Phänomenen umfaßt die Steigerung des Muskeltonus, die Muskelsteifigkeit, die tonische Starre oder die sogenannten

tonischen Krämpfe und die dadurch bedingten Störungen des Ganges und des Körpergleichgewichtes. Sie werden von höheren Nervenzentren dominiert, vom Kleinhirn oder möglicherweise von den Stammganglien ausgelöst und von der Großhirnrinde hemmend beeinflusst. Es besteht allem Anscheine nach ein gewisser Antagonismus zwischen tonischer Starre und Zuckungen. Die Impulse von der Hirnrinde, welche die Muskelzuckungen und das Zittern fördern, hemmen den Tonus.

Die subkortikalen oder zerebellaren Impulse führen zur Tonussteigerung unter gleichzeitiger Hemmung der Zuckungen. Für die Einreihung der einzelnen Phänomene in die Gruppe der tonischen Starre und für ihre Bezeichnung als tonische Krämpfe darf allerdings nicht, wie es bisher der Fall war, der Dauerzustand des Krampfes allein maßgebend sein, sondern es muß erst die Registrierung der Aktionsstromkurve entscheiden, ob ein durch Summation von Einzelzuckungen entstandener physiologischer Tetanus oder eine des Aktionsstromes entbehrende Tonussteigerung, ob also nach der Nomenklatur von *Strümpell* eine myomotorische oder myostatische Innervation vorliegt.

Endlich sei nochmals darauf hingewiesen, daß die nähere Analyse der Tetaniesymptome weitere Beweismomente für die Guanidingenese liefert.

Ergänzend sollen noch die pathologisch-histologischen Befunde im Zentralnervensystem bei der Tetanie referierend mitgeteilt werden. *Mac Callum*, *Edmunds*, *Blum* und *Marx* fanden im Zentralnervensystem tetanischer Tiere akut degenerative Veränderungen, wie Kernschwellung, Quellung, Schwund der Tigroidschollen, körnigen Zerfall der Vorderhornzellen und Chromatolyse in den Rindenzellen.

*Zappert (b)* behauptet auf Grund von 6 tödlich geendeten Fällen von Tetanie, daß die mit den fangbaren histologischen Untersuchungsmethoden nachweisbaren Veränderungen des Zentralnervensystems bei der Tetanie nicht charakteristisch seien. Von diesem Gesichtspunkte aus verwendete *Möllgaard* zur Untersuchung eine eigene, von ihm ausgearbeitete Gefriermethode des Zentralnervensystems, deren Prinzip darauf beruht, daß durch eine rasche Abkühlung des lebenden Nervengewebes auf  $-40^{\circ}$  alle physiologischen und pathologischen Prozesse in jenem Stadium abgebrochen werden, in welchem sie sich im Gefrierungs Augenblicke befanden. Im gefrorenen Zustande wird nun das Nervengewebe in 96% Alkohol bei  $-20$  bis  $-30^{\circ}$  geschnitten, die Schnitte mit Alkohol fixiert und mit Toluidinblau gefärbt. In 5 Fällen typischer parathyreopriven Tetanie bei Hunden ergab sich, daß die Vorderhornzellen der Zervikal- und Lumbalanschwellung auf charakteristische und konstante Weise in ihrer Reaktion gegen das Gefrieren verändert waren. Anstatt des feinen Netzgewebes der normalen Zellen zeigten sie unregelmäßige, ziemlich geballte, stark gefärbte Massen. In extremen Fällen sahen die Zellen ganz homogen aus und erschienen viel kleiner, wie geschrumpft. Weniger ausgeprägt waren diese Veränderungen in den Zellen der Spinal-

ganglien und des Ganglion Gasseri. Die Zellen der motorischen Gehirnrinde waren stets frei von Veränderungen. In jenen Fällen, in welchen die Parathyreoidektomie von keiner Tetanie gefolgt war, zeigte sich auch keine Reaktionsänderung der Nervenzellen gegen das Gefrieren. Daß diese Veränderungen nicht etwa Folgen der tetanischen Krämpfe sind, bewiesen Versuche, in denen nach Strychninkrämpfen oder nach Injektion von Tetanustoxin oder nach elektrischer Reizung keine derartigen Veränderungen gefunden wurden. Es scheint vielmehr, daß die Ursache der Änderung des physikalischen Zustandes der Zellen auch die Ursache der tetanischen Krämpfe ist. Nach *Möllgaard* werden die Nervenzellen bei der Tetanie in der Art verändert, daß die Systeme der Protoplasmakolloide in irgendeiner Weise ihre Stabilität einbüßen und dann abnorm gegen das Gefrieren reagieren.<sup>1)</sup>

---

<sup>1)</sup> Hier sei nochmals die Angabe von *A. Fuchs (g)* erwähnt, daß durch Fütterung mit Guanidin bei Katzen das typische histologische Bild der diffusen Myelo-Enzephalitis erzeugt werden kann.

## Beziehungen der Epithelkörperchen zu den anderen endokrinen Organen.

Die nahe topographische Verbindung der Epithelkörperchen mit der **Schilddrüse**, noch mehr aber die historische Entwicklung unserer Kenntnisse auf diesem Gebiete lassen es begreiflich erscheinen, daß zwischen beiden Organen innige verwandtschaftliche Beziehungen in morphologischer sowie in funktioneller Richtung angenommen wurden. Das in der Nähe oder in der Schilddrüse selbst angetroffene epitheliale Gewebe wurde nicht nur vor der Beschreibung der Glandulae parathyreoideae als eigene Organe als ein unentwickelter Teil der Schilddrüse betrachtet, sondern selbst nach dieser Zeit vertrat *Gley (l, m)* die Ansicht, daß die Glandes thyroïdiennes embryonale Organe darstellen, die nach Entfernung der Schilddrüse die Funktion dieses Hauptorganes übernehmen und alsbald auch strukturell den Charakter des Schilddrüsenorgans erhalten. Er stützte sich hierbei zunächst auf das verschiedene Ergebnis der Thyreoïdectomie complète et simple und insbesondere auf die Beobachtung, daß die äußeren Epithelkörperchen des Kaninchens nach Exstirpation der Schilddrüse und der inneren Körperchen hypertrophieren und eine Tendenz zur Umwandlung in kolloidbildendes Schilddrüsenorgans äußern. Nachdem von *A. Kohn* die morphologische Sonderstellung der Epithelkörperchen festgestellt wurde, hat *Gley* selbst seine ursprüngliche Auffassung fallen gelassen, insbesondere nachdem er sich in einer gemeinsam mit *Nicolas* angestellten Untersuchung überzeugt hatte, daß Beweise für eine Umänderung des histologischen Aufbaues der Epithelkörperchen zu Schilddrüsenorgans nicht beizubringen waren.

Die vorangehend ausführlich erörterten entwicklungsgeschichtlichen Daten erklären wohl zur Genüge, daß heute die Mehrzahl der Forscher auf dem Standpunkt steht, daß die Epithelkörperchen und die Schilddrüse morphologisch ganz differente Organe darstellen. Nur *S. Vincent* vertrat noch auf dem Londoner Kongreß 1913<sup>1)</sup> die Ansicht, daß zwischen

<sup>1)</sup> Siehe *S. Vincent*, XVII. Internat. med. Kongreß London 1913. Diskussion. Sektion VI, Part II, p. 148.

Schilddrüse und Epithelkörperchen selbst im völlig entwickelten Zustande kein fundamentaler struktureller Unterschied bestehe. Er beruft sich darauf, daß *S. Vincent* und *Jolly* bei der mikroskopischen Untersuchung der in situ gelassenen Epithelkörperchen der Katze nach Entfernung der Schilddrüse eine deutliche Umänderung ihrer Struktur konstatieren konnten.

Die Schüler von *S. Vincent*, *Halpenny* und *Thompson*, haben auch beim Hunde 83 Tage nach Exstirpation der Schilddrüse mit den inneren Epithelkörpern die äußeren Epithelkörper hypertrophiert und derart abgeändert angetroffen, daß sie von Schilddrüsengewebe kaum zu unterscheiden waren. In ihrer Abbildung (Fig. 37) sieht man neben einem aus soliden Zellsträngen bestehenden Epithelkörpergewebe zahlreiche unregelmäßige, mit einer einfachen Lage von Epithelzellen ausgekleidete Bläschen zum Teil leer, zum

Fig. 37.



Epithelkörperchen des Hundes 83 Tage nach der Thyreoidektomie. Nach *Halpenny* und *Thompson*.  
Vergrößerung 120 : 1.

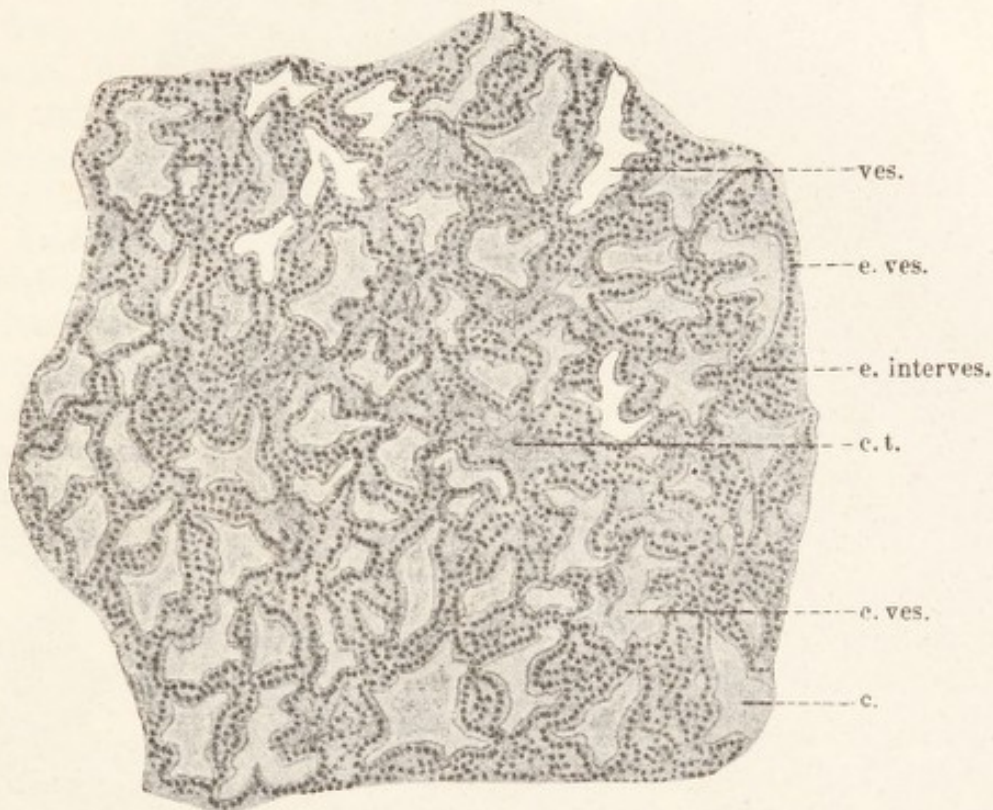
c. = Kolloid, e. interves. = intervesikuläres Epithelgewebe, ves. = Follikel, c. ves. = Kolloidfollikel,  
e. ves. = Follikelepithel.

Teil mit Kolloid gefüllt. Das histologische Bild dieser Glandula parathyreoidea zeigt weitgehende Ähnlichkeit mit jenem einer Schilddrüse, welche die Autoren 32 Tage nach einer totalen Parathyreoidektomie bei einem Hunde vorfanden (Fig. 38). In dieser Schilddrüse sind unregelmäßig geformte Drüsenbläschen nebst einer Vermehrung des intravesikulären Gewebes zu sehen. Auffällig war der klinische Verlauf dieses Versuches. Nach Entfernung der letzten hypertrophierten Epithelkörper lebte das Tier noch 44 Tage, zeigte aber niemals Erscheinungen der Tetanie, sondern nur trophische Störungen wie Haarausfall, Ekzeme und Idiotie. Dieses Tier hatte meines Erachtens wahrscheinlich akzessorische Epithelkörperchen.

*S. Vincent* führt auch vergleichend-morphologische Gründe für seine Auffassung an. *Mrs. F. D. Thompson* untersuchte in seinem Laboratorium

die Schilddrüsen und Epithelkörperchen in allen Wirbeltierklassen und gelangte zu dem Schlusse, daß bei den niederen Wirbeltieren beide Organe getrennt und verschieden sind, getrennt und zu verschiedenen Zeiten sich entwickeln und miteinander anatomisch oder physiologisch niemals in nähere Beziehungen treten. Bei den Vögeln, noch mehr bei den Säugtieren sollen aber innige Beziehungen zwischen Epithelkörperchen und Schilddrüse bestehen. Hier sind die in der Schilddrüse interfollikulär gelegenen Zellmassen von Zellen der Epithelkörperchen nicht zu unterscheiden und es besteht vielfach nicht nur eine Gewebskontinuität, sondern es

Fig. 38.



Schilddrüse des Hundes 32 Tage nach Entfernung aller Epithelkörperchen nach Halpenny und Thompson. Vergrößerung 120 : 1.  
*c.* = Kolloid, *e. interves.* = intervesikuläres Epithelgewebe, *ves.* = Follikel, *c. ves.* = Kolloidfollikel, *e. ves.* = Follikelepithel, *c. t.* = Stromagewebe.

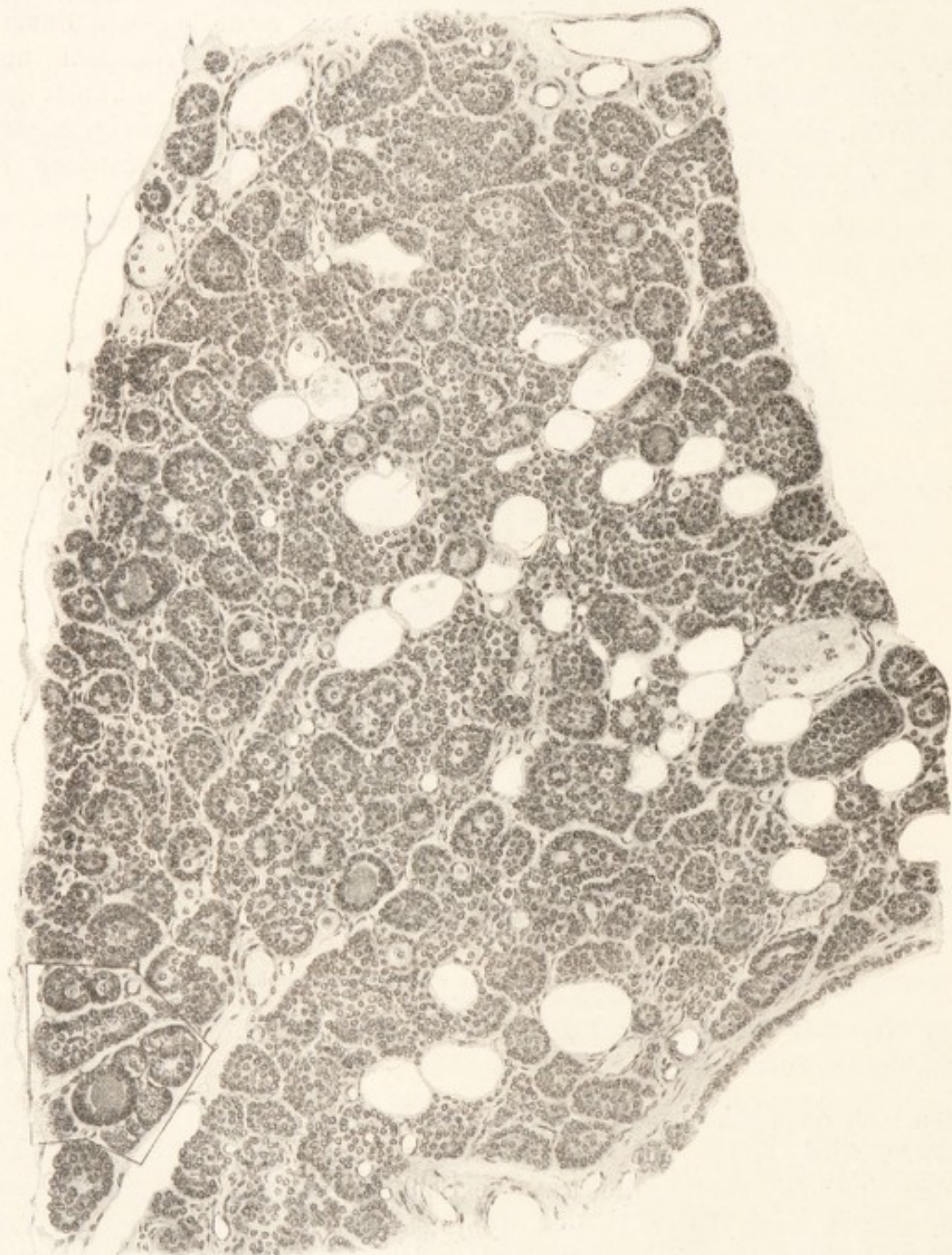
finden sich auch zahlreiche Übergänge und Zwischenformen; ein besonderes Gewicht wird hierbei auf das Vorkommen von kolloidhaltigen Bläschen in den Epithelkörperchen gelegt. Die Schilddrüse und die Epithelkörperchen müssen nach dieser Ansicht wohl als Gewebe verschiedener embryologischer Abstammung angesehen werden, doch soll zwischen beiden Organen ein inniger anatomischer und physiologischer Zusammenhang bestehen.

Meines Erachtens liegt bei Anlegung eines strengeren kritischen Maßstabes an die hier angeführten Beweismomente kein hinreichender Grund vor, um die Auffassung einer morphologischen Sonderstellung der Epithelkörperchen zu verlassen.



Das gelegentliche Vorkommen drüsenähnlicher Hohlräume in den Epithelkörpern wurde von zahlreichen Autoren angegeben. Solche

Fig. 39.



Epithelkörperchen des Menschen von einem Falle von Thyreoaplasie. Eigenes Präparat. Vergrößerung 160 : 1.  
Die in der linken unteren Ecke umrandete Partie siehe Fig. 40.

mit Epithel ausgekleidete Räume sind bald leer, bald mit einer homogenen Inhaltsmasse gefüllt, welche als Kolloid betrachtet wird. Die Figuren 39 und 40 zeigen ein menschliches Epithelkörperchen von einem Falle von Thyreoaplasie, in welchem mit zylindrischem Epithel ausgekleidete und

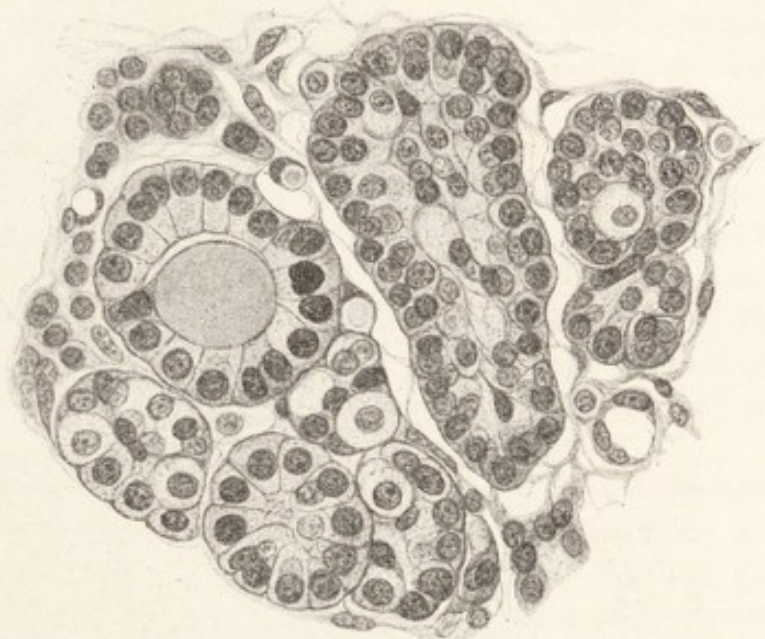
mit Kolloid gefüllte, den Schilddrüsenfollikeln völlig gleiche Bildungen an mehreren Stellen zu sehen sind. Ein ähnlichen Präparat gewann auch *Pamperl* bei der Kropfoperation eines Falles von endemischen Kretinismus von der Hinterfläche einer Kropfzyste.

Auf Grund von genauen zytologischen Untersuchungen der Epithelkörperchen bei zahlreichen Säugetieren und beim Menschen spricht sich auch *Frias Moraes* gegen die Anschauung von *S. Vincent* aus. Neuestens bemerkt *Kolmer (c)* daß man an Stellen, wo Thyreoidea und Parathyreoidea aneinander stoßen, in Präparaten, in welchen der Netzapparat durch die Uran-Silbermethode von *Ramón y Cayal* dargestellt ist, sehr deutlich den durchgreifenden Unterschied der Gewebelemente beider Organe erkennen kann.

Was das weitere Argument, die Hypertrophie und strukturelle Umänderung der äußeren Epithelkörperchen nach Entfernung der Schilddrüse mit samt den inneren Epithelkörperchen betrifft, so finde ich in zahlreichen eigenen Präparaten fast immer eine durch Massenzunahme sich dokumentierende Hypertrophie der äußeren Epithelkörper nach Entfernung der Schilddrüse.

Die Hypertrophie ist je nach der Versuchsdauer mehr oder weniger deutlich ausgeprägt. Eine deutliche Volumzunahme der in der Schilddrüse eingeschlossenen Epithelkörper nach Entfernung der äußeren konnte von vielen Untersuchern (*Walbaum, Erdheim*) nicht wahrgenommen werden. In einer neuesten Mitteilung betont auch *S. Vincent*, daß er in Gemeinschaft mit *Arnason* in 20 Versuchen an Kaninchen nach Entfernung der Schilddrüse mit den inneren Epithelkörperchen und nach einer Überlebensdauer von 18—800 Tagen in keinem einzigen Falle eine deutliche Follikelbildung oder sonstige ausgesprochene strukturelle Veränderungen antreffen konnte, so daß aus diesen Versuchen keine Beweise für eine Umwandlung des Parathyreoideal- in Thyreoidealgewebe erwachsen. *S. Vincent* hebt offen hervor, daß in seinen eigenen und seiner Schüler älteren Beobachtungen Beobachtungsfehler vorliegen können und verweist auf die Notwendigkeit neuer Versuche auch an Hunden und Katzen. Die neueren Versuche von *Tan-*

Fig. 40.



Partie aus Fig. 39 bei der Vergrößerung 650 : 1.

Fig. 41.



Akzessorisches Epithelkörperchen an der Aortenwurzel des Hundes nach der Thyreoidektomie, stark hypertrophiert. Eigenes Präparat. Vergrößerung 48 : 1.

*berg (c)* an Katzen zeigen, daß längere Zeit nach der Schilddrüsenentfernung an den Epithelkörperchen keine Strukturänderungen eintreten. Die partielle Parathyreoidektomie mit chronischer Tetanie hat zuweilen eine Hypertrophie des zurückgebliebenen Epithelkörpergewebes zur Folge, wobei große transparente Zellen mit großen chromatinreichen Kernen anzutreffen sind.

*Haberfeld* und *Schilder* erbrachten schon früher den Nachweis, daß auch die inneren Epithelkörper des Kaninchens in ausgedehntem Maße vikariierend hypertrophieren, wenn man die äußeren, sowie die in der Thymus gelegenen akzessorischen Epithelkörperchen entfernt hat.

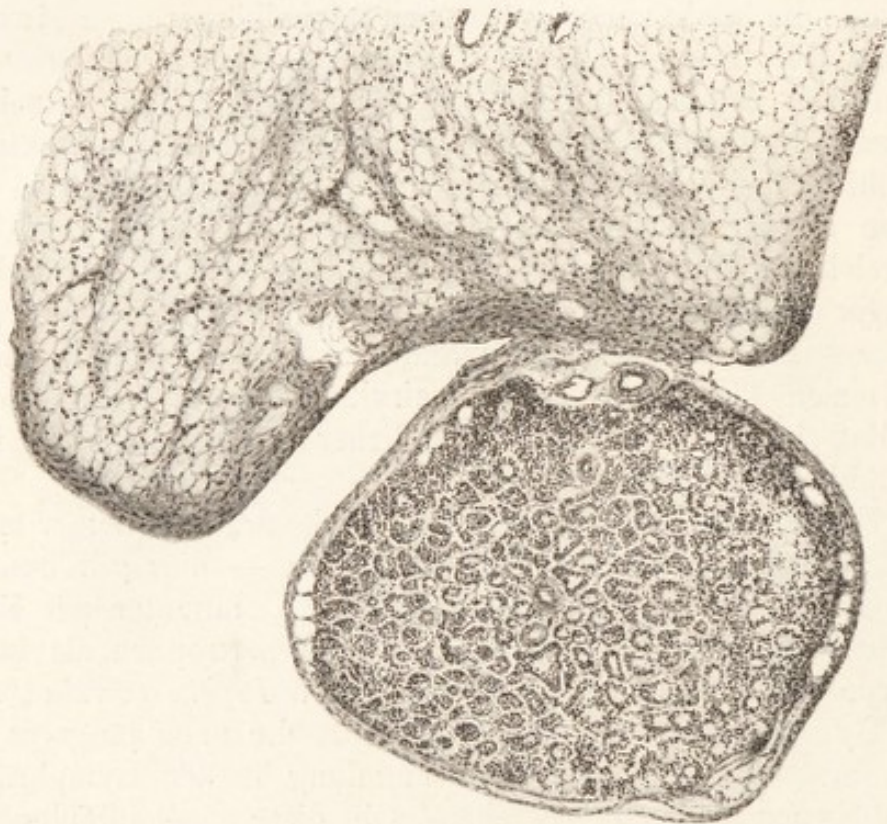
Nach der Schilddrüsenexstirpation fand ich bei einem jungen wachsenden Hunde die intakt zurückgelassenen Epithelkörper nach einjährigem Überleben des Tieres sicher doppelt so groß als bei dem aus dem gleichen Wurf stammenden Kontrolltiere. Auch etwaige akzessorische Epithelkörperchen zeigen nach der Thyreoidektomie eine Hypertrophie. Eine solche besonders hohen Grades fand ich in einem im Fettgewebe an der Aortenwurzel gelegenen Epithelkörperchen bei einem Hunde, welcher die Entfernung der Schilddrüse und eines Epithelkörpers etwas länger als drei Monate überlebt hatte (Fig. 41). Der Vergleich mit einem akzessorischen Epithelkörperchen von derselben Fundstätte bei einem normalen Tier ist besonders instruktiv (Fig. 42). Der schilddrüsenähnliche Bau ist in diesem Falle deutlicher im normalen als im hypertrophen Epithelkörperchen zu sehen.

Die Hypertrophie der Epithelkörper ist keineswegs immer mit wesentlichen Abänderungen ihrer Struktur verbunden — dies gilt besonders für das Kaninchen —, wenn auch drüsenähnliche, mitunter mit Kolloid gefüllte Hohlräume im allgemeinen häufiger in hypertrophen als in normalen Epithelkörperchen vorgefunden werden. Schon *Pepere* erwähnt neben der einfachen Hypertrophie der zelligen Elemente die nach längerer Versuchsdauer besonders deutliche Kolloidansammlung in den Lymphräumen der zurückgebliebenen Epithelkörperchen. Ob diese Kolloidbildung in den Epithelkörpern nach Wegfall der Schilddrüse als kompensatorischer Sekretionsvorgang zu betrachten ist, möge vorerst dahingestellt bleiben.

Für eine Hypertrophie sprechen die von *Viguiet (b, d)* erhobenen Befunde an den Epithelkörperchen der Eidechse nach der Schilddrüsenentfernung. *B. M. Allen (n)* fand nach Exstirpation der Schilddrüse bei Kaulquappen von *Bufo* nebst Metamorphosehemmung und Riesenwuchs eine deutliche Hypertrophie der Epithelkörperchen, die Volumzunahme ging auf das Zehnfache und darüber, histologische Besonderheiten fehlten ebenso wie Kolloidansammlung. *W. Edmunds (g)* hat übrigens gegenüber *S. Vincent* und *Jolly* schon ausdrücklich hervorgehoben, daß in seinen Versuchen an Hunden die Parathyreoideae sich histologisch stets von Schilddrüsenewebe unterschieden und niemals eine strukturelle Umwandlung in Thyreoideagewebe erfahren haben.

Den angeführten Daten über die Hypertrophie und Strukturalteration der Epithelkörperchen nach Entfernung der Schilddrüse kommt allerdings für die Beziehungen zwischen beiden Organen nur eine bedingte Beweiskraft zu. Denn in den meisten Fällen der experimentellen Thyreoidektomie wird ein Teil der Epithelkörperchen mitentfernt, so daß man die Hypertrophie nur auf den letzten Umstand zurückführen und als für den Ausfall eines Teiles der Epithelkörperchensubstanz vikariierende ansprechen könnte. In diesem Sinne ist auch die Tatsache anzuführen, daß bei der Thyreoaplasie des Menschen die Epithelkörperchen ohne Zeichen der

Fig. 42.



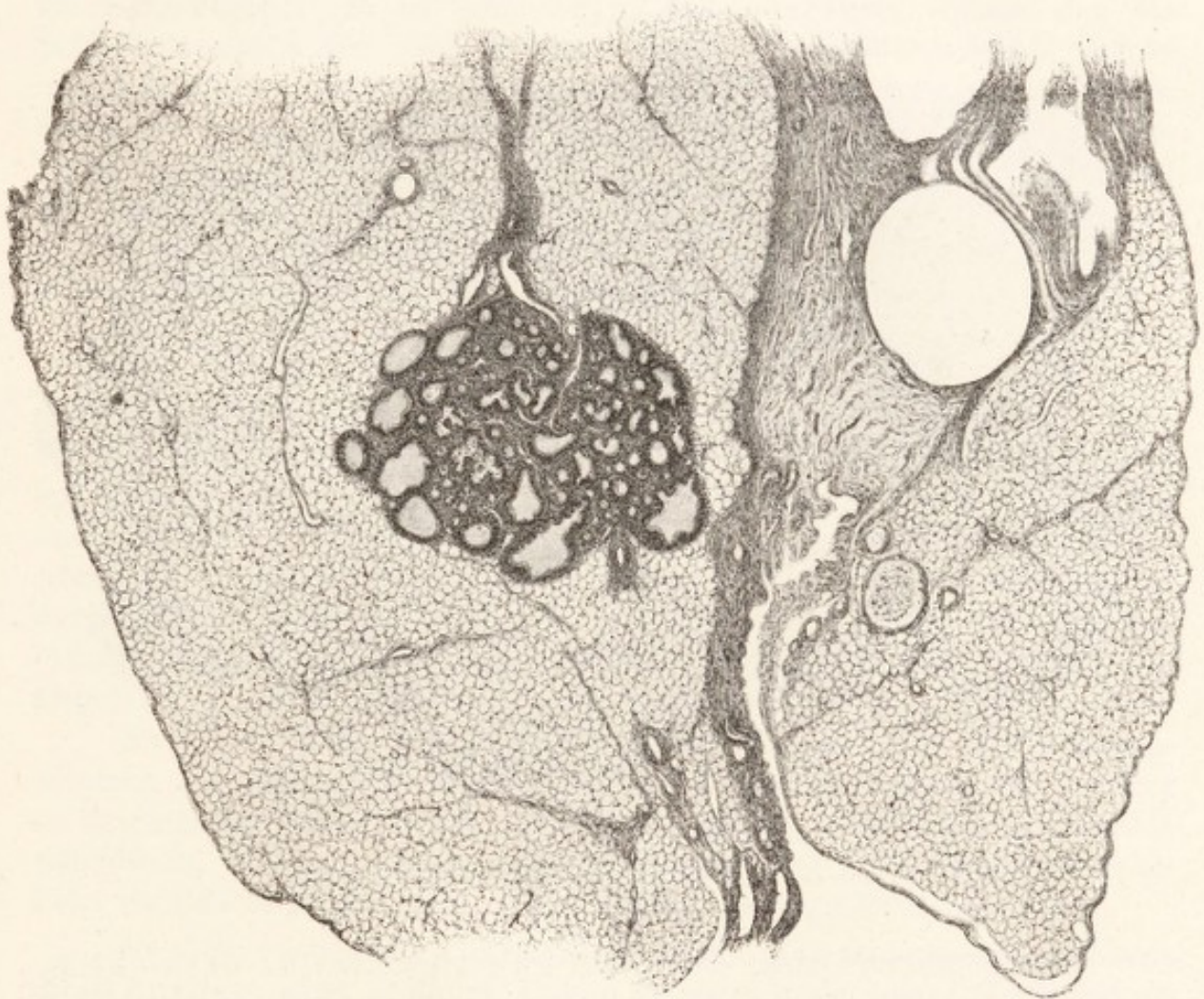
Akzessorisches Epithelkörperchen an der Aortenwand des Hundes. Eigenes Präparat.  
Vergrößerung 48 : 1.

Hypertrophie angetroffen wurden. Das häufige Vorkommen akzessorischer Parathyroideen ist allerdings auffallend. Neuestens zeigt *A. Trautmann (f)*, daß bei Ziegen die Epithelkörperchen weder nach partieller, noch nach totaler Exstirpation der Thyreoidea irgendwelche strukturelle Veränderungen erleiden. Eine Beobachtung erstreckt sich bis  $3\frac{1}{2}$  Jahre nach der Thyreoidektomie.

Für die Beziehungen zwischen Epithelkörper und Schilddrüse sprechen ferner die wiederholt (*Edmunds, Lusena, Vassale und Generali, Halpenny und Thompson*, neuestens *Neri*) gemachten Beobachtungen einer Hypertrophie der Schilddrüse nach der Parathyreoidektomie. Die an

solchen hypertrophischen Schilddrüsen wahrnehmbaren Gewebsveränderungen bestehen einerseits in der Neubildung von interfollikulärem Gewebe in Form solider Zellstränge und Unregelmäßigwerden der Drüsenfollikel, andererseits in einem Kolloidschwund nebst Vakuolisierung des Bläscheninhaltes. Fig. 43 zeigt eine akzessorische Schilddrüse des Hundes nach der Parathyreoidektomie. Die Veränderungen im Schilddrüsengewebe sieht man

Fig. 43.



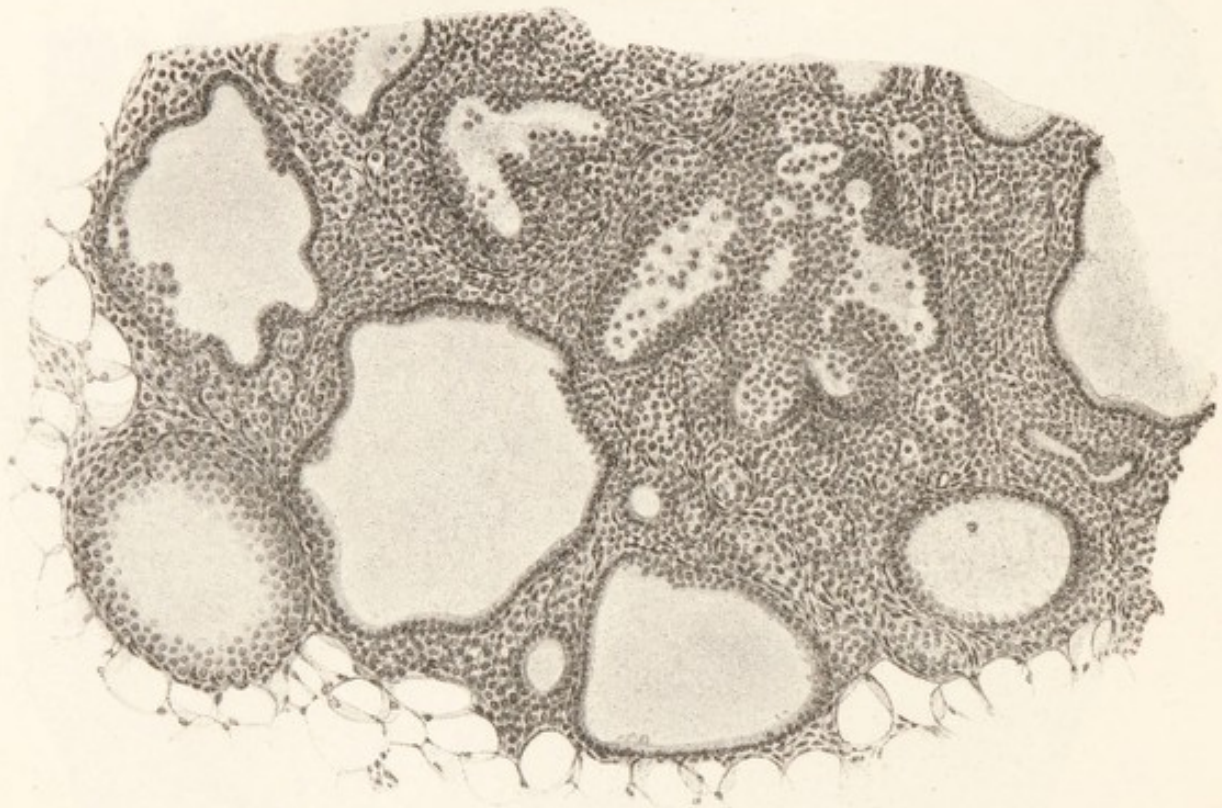
Akzessorische Schilddrüse an der Aortenwurzel des Hundes nach Parathyreoidektomie. Eigenes Präparat. Vergrößerung 27 : 1. Eine Partie bei stärkerer Vergrößerung siehe Fig. 44.

in Fig. 44 bei stärkerer Vergrößerung. Stellenweise machen die soliden Zellstränge den Eindruck von Epithelkörpergewebe.

Wie schwer aber die Deutung solcher Befunde ist, geht schon daraus hervor, daß man bei Durchmusterung vieler anscheinend normaler Schilddrüsen analoge Bilder antreffen kann. Nach der Ansicht von *Vassale* würde die Gewebsneubildung auf eine Hyperfunktion, der Kolloidschwund auf die Sistierung der Tätigkeit der Schilddrüse hinweisen. Demnach würde der-

selbe Eingriff, die Entfernung der Epithelkörper, entgegengesetzte Folgezustände in der Schilddrüse erzeugen können. Aus den Versuchen von *Tanberg* (c) an Katzen ergibt sich, daß die Schilddrüsen nach Parathyreoidektomie und tödlicher Tetanie unverändert bleiben, nach chronischer Tetanie sogar in leichtem Grade atrophieren können. Die Hypertrophie der Schilddrüse, wie sie *Tanberg* nach ausschließlicher Fleischdiät antreffen konnte, wird durch partielle Parathyreoidektomie in ihrer Ausbildung gehemmt.

Fig. 44.



Partie aus der Fig. 43 bei der Vergrößerung 260 : 1.

Die angeführten Daten, erstens der günstige Einfluß der Schilddrüsenmedikation auf den Verlauf der parathyreopriven Tetanie, zweitens die sicher festgestellte Hypertrophie der äußeren Epithelkörper nach Exstirpation der Schilddrüse und drittens die von manchen Autoren konstatierte Hypertrophie der Schilddrüse nach Entfernung der Epithelkörperchen können als hinreichende Beweise für den funktionellen Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen betrachtet werden. Sie geben allerdings keine klare und eindeutige Antwort auf die Frage, auf welche Art und Weise dieser Zusammenhang zustande kommt.

Unter Zugrundelegung der sonstigen allgemein-pathologischen Anschauungen könnte die Hypertrophie des einen Organs nach Entfernung

des anderen am ehesten als kompensatorische betrachtet und eine vikariierende Tätigkeit der Schilddrüse und Epithelkörperchen angenommen werden.

Demgegenüber steht eine andere Auffassung, nach welcher die funktionelle Beziehung zwischen beiden Organen keine synergistische, sondern eine antagonistische wäre.

Im diesem Sinne wird zunächst die Ansicht von *Vassale* und *Generali* verwertet.

Diese Autoren stellten die Hypothese auf, daß die Schilddrüse und die Epithelkörperchen zu einander in dem Verhältnis stehen, daß die Schilddrüse durch ihre Tätigkeit giftige Stoffwechselprodukte bildet, welche in den Epithelkörperchen entgiftet werden. Diese Hypothese stützt sich vor allem auf die Beobachtung, daß die Erscheinungen nach der reinen Parathyreoidektomie viel akuter einsetzen, stürmischer verlaufen und rascher zum Tode führen als nach der kompletten Thyreoparathyreoidektomie. Im letzteren Falle sollte nämlich zugleich mit dem entgiftenden auch das giftbereitende Organ entfernt worden sein.

In Übereinstimmung damit gibt auch *Lusena (e)* an, daß die Thyreoparathyreoidektomie einen weniger schweren Eingriff darstellt als die Entfernung der Epithelkörperchen allein, und daß im ersteren Falle erst nach 10 Tagen der Tod eintritt, während bei der Parathyreoidektomie der Tod schon nach höchstens 3 Tagen erfolgt. Die nach Parathyreoidektomie ausgebrochene Tetanie konnte *Lusena* durch sekundäre Thyreoidektomie oder durch temporäre oder definitive Ligatur der Schilddrüsengefäße, also durch funktionelle Ausschaltung des Organs zum völligen Verschwinden bringen, und die Tiere gingen unter kachektischen Erscheinungen zugrunde.

Nach *van Calcar* soll auch das Zurücklassen von Schilddrüsensubstanz bei totaler Epithelkörperchenexstirpation die Tetanie viel heftiger in Erscheinung treten lassen, als wenn man die Schilddrüse gleichzeitig mitentfernt, und die parathyreoprive Tetanie soll durch eine nachträgliche Schilddrüsenexstirpation sogar wesentlich abgeschwächt werden.

In meinen eigenen zahlreichen Versuchen konnte ich allerdings diese Angaben nicht bestätigt finden. Es war weder ein Unterschied in Bezug auf das Eintreten, die Intensität und Art der Symptome der Tetanie zu konstatieren, noch eine Gesetzmäßigkeit in der Richtung zu finden, daß die total exstirpierten Tiere eine längere Lebensdauer gehabt hätten, als die nur parathyreoidektomierten.

In einer eigens darauf gerichteten Versuchsreihe an Hunden fand auch *Le Play*, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen der totalen Thyreoparathyreoidektomie und der Parathyreoidektomie nicht besteht. Die Erscheinungen der Tetanie treten in beiden Fällen ungefähr nach der gleichen Zeit, spätestens am dritten Tage mit ungefähr der gleichen Intensität auf; der Tod tritt ganz unabhängig von der Art der Operation nach etwa



5—23 Tagen ein. In einigen Fällen konnte auch er wie *van Calcar* die nach der reinen Parathyreoidektomie bestehenden schweren tetanischen Erscheinungen durch eine nachfolgende Thyreoidektomie lindern, doch nach ca. 3 Tagen traten sie wieder heftiger auf und führten rasch zum Tode.

Nach *Wiener (b)* hat die totale Entfernung der Schilddrüse und der Epithelkörperchen zwar auf den Verlauf der Krankheit und die Lebensdauer der Tiere keinen wesentlichen Einfluß, aber bei den totalektomierten Tieren treten die akuten Reizerscheinungen des Nervensystems sehr stark in den Hintergrund, während gerade diese letzteren bei Tieren, denen ein Teil der Schilddrüse zurückgelassen wurde, das Krankheitsbild beherrschen.

Diesen Angaben gegenüber möchte ich auf Grund meiner eigenen ausgedehnten Erfahrungen nochmals darauf hinweisen, daß das Krankheitsbild der postoperativen Tetanie in Bezug auf die Intensität der Symptome, den Verlauf und die Dauer äußerst wechselnd ist und daß aus diesen Momenten direkte Schlußfolgerungen auf die Art des funktionellen Zusammenhanges zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen kaum gezogen werden können.

Merkwürdigerweise verwertet *Rudinger (c)* die Daten über die morphologischen Veränderungen der Epithelkörperchen als Stützen für die Vorstellung eines Antagonismus zwischen Epithelkörperchen und Schilddrüse. *Rudinger* meint, daß die Hypertrophie der Epithelkörper nach Schilddrüsenexstirpation deshalb in Erscheinung tritt, weil ein antagonistisches Organ ausgefallen ist. „Wir hätten uns vorzustellen, daß unter normalen Verhältnissen die Funktion der einen Drüse durch die andere kontrolliert wird, und daß nach Störung dieser Beziehungen das zurückgebliebene Organ funktionell und später auch organisch hypertrophiert.“

Als weitere Argumente für das Bestehen antagonistischer Beziehungen zwischen Schilddrüse und Epithelkörper werden dann von *Rudinger* noch folgende herangezogen: *Moussu* und *Charrin* beobachteten nach der Verfütterung von Pferdeepithelkörperchen bei Myxödemkranken einen ungünstigen, bei einem Basedowkranken hingegen einen sehr günstigen Erfolg. Nach *Rudinger* wird die Überfunktion der Schilddrüse (Morbus Basedowii) durch Darreichung von Epithelkörperchen eingedämmt, die Unterfunktion (Myxödem) verstärkt. Weiters ist *Rudinger*, wie schon vor ihm *Walbaum*, geneigt, die günstige Wirkung des Antithyreoidins von *Moebius* und des Rodagens, eines aus der Milch thyreoidektomierter Ziegen gewonnenen Präparates, auf die Anwesenheit reichlicher Mengen Epithelkörpersekretes zurückzuführen. „Durch die Entfernung der Schilddrüse könnte sich die Funktion der Epithelkörperchen steigern und das Serum beziehungsweise die Milch Stoffe enthalten, die stärker als das normale Serum geeignet wären, der Schilddrüsenfunktion entgegenzuarbeiten.“

Endlich führt *Rudinger* als Stützen für die Annahme eines Antagonismus noch die Untersuchungen von *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* über die Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Drüsen mit innerer Sekretion an. In Bezug auf diesen Punkt soll hier nur angeführt werden, daß diese Autoren eine auffällige Differenz in dem Verhalten der Hunde dem Adrenalin gegenüber feststellen konnten, je nachdem ob die Tiere thyreoidektomiert oder thyreoparathyreoidektomiert waren. Nach Entfernung der Schilddrüse trat auf subkutane oder intraperitoneale Injektion von Adrenalin die beim normalen Tiere stets einsetzende Glykosurie nicht ein. Auch die nach intravenöser Injektion von Adrenalin de norma eintretende Blutdrucksteigerung war beim schilddrüsenlosen Tier geringer, und erst nach Ausschaltung der Vagi durch Atropin zeigte sich der typische rapide Blutdruckanstieg. Hingegen trat bei derselben Versuchsanordnung am tetanischen Tier — nach Entfernung der Schilddrüse und der Epithelkörperchen — die glykosurische und blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins wieder in Erscheinung. Aus diesen Beobachtungen folgern die Autoren, daß das Schilddrüsensekret den Sympathikus erregt, das Epithelkörpersekret denselben Nerven hemmt. Unter normalen Verhältnissen sind Erregungen und Hemmungen infolge der zweckmäßigen Funktion der beiden Organe so eingestellt, daß ein Schwanken um die Gleichgewichtslage nur in engen Grenzen möglich ist. Durch den Ausfall der Schilddrüse wird der Erregungszustand des Sympathikus herabgesetzt, denn es fehlt nicht nur das erregende Agens, sondern es gelangen auch noch die von den erhaltenen Epithelkörpern ausgehenden Hemmungen zur Wirksamkeit. Fallen die Epithelkörper aus, dann ist durch Wegfall der Hemmungen ein Übererregungszustand des Sympathikus zu erwarten.

Die von *Rudinger* für die Vorstellung eines Antagonismus zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen vorgebrachten Argumente sind für die Begründung einer solchen Hypothese kaum hinreichend. Die aus der Adrenalinwirkung deduzierten Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse einerseits und Epithelkörpern, Pankreas und dem chromaffinen System andererseits werden wir in einem späteren Abschnitte näher erörtern.

Über den wichtigsten Stützpunkt der Antagonismuslehre, die gegenseitige Hypertrophie von Schilddrüse und Epithelkörper nach Entfernung des einen Organes, wäre folgendes zu bemerken: Die Hypertrophie eines Organes nach Wegfall seines Antagonisten ist eine Annahme, welche erst dann genügend fundiert erscheint, wenn gezeigt wird, auf welche Weise ein Organ zur funktionellen Mehrleistung, die ja stets die Grundlage einer anatomischen Hypertrophie bildet, angeregt wird, wenn ein zweites Organ in Wegfall gekommen ist, dessen normale Funktion eine dem ersteren gegenüber antagonistische war. Eine korrelative Hypertrophie antagonistischer Organe ist bisher unbewiesen und auch nicht leicht verständlich.

Die aus der Beobachtung von *Moussu* und *Charrin*, sowie aus der günstigen Wirkung des Möbiusserums und Rodagens erschlossene Stütze der *Rudingerschen* Hypothese besitzt aber kaum eine größere Beweiskraft, wenn man berücksichtigt, was *Rudinger* selbst auch hervorhebt, daß bei den bekannt großen Intensitätsschwankungen im Verlaufe des Morbus Basedowii die Beurteilung von heilsamen Wirkungen einer therapeutischen Maßnahme bei dieser Krankheit mit den größten Schwierigkeiten verbunden ist.

Für die Hypothese eines funktionellen Antagonismus zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen führt *Guleke* (*b*) noch seine Beobachtung an, daß die heilende Wirkung der Nebennierenexstirpation nur an thyreoparathyreidektomierten Tieren gelingt, während der Erfolg der Epinephrektomie ausbleibt, wenn funktionierende Teile der Schilddrüse zurückgelassen werden.

Neuestens äußert *Kendall* (*h*) die Hypothese, daß die Funktion der Epithelkörperchen eine Entgiftung und Umwandlung des Ammoniumkarbonats in Harnstoff sei und die Schilddrüse diesen Prozeß in dem Sinne beeinflusse, daß sie den Katalysator liefere, der für das Ausmaß der Desamidierung bestimmend sei.

Alle die angeführten Daten können bei objektiver und kritischer Betrachtung kaum als hinreichende Stützen der Antagonismuslehre angesehen werden.

Viel eher könnte noch an eine gleichsinnige funktionelle Leistung beider Organe wenigstens nach mancher Richtung hin gedacht und hierfür die Hypertrophie sowie die Kolloidsekretion in den Epithelkörperchen als Zeichen eines kompensatorischen Vorganges herangezogen werden. In diesem Sinne sprechen auch die gleich zu erwähnenden Befunde an der Hypophyse, so daß *Mrs. Thompson* sowie *Vincent* geneigt sind, die Schilddrüse, die Epithelkörperchen und die Pars intermedia der Hypophyse als einen funktionell zusammengehörigen Apparat anzusehen.

Die Beziehungen der Epithelkörperchen zur **Thymusdrüse** sind zunächst die uns bereits bekannten genetischen und topischen. Sie erschweren wesentlich die Klarstellung der funktionellen Korrelationen. Bei der Besprechung der Thymusphysiologie werden wir sehen, daß dieses Organ in die Gruppe der Wachstumsdrüsen gehört und in seiner Einwirkung auf den Neubau und Umbau der Knochen mit den Funktionen der Epithelkörperchen und der Schilddrüse weitgehende Ähnlichkeiten aufweist, wenn auch gewisse Unterschiede einer genaueren Prüfung nicht entgehen können. Die Übereinstimmung mit der Funktion der Epithelkörperchen tritt aber nicht nur in der Beeinflussung des Kalkstoffwechsels des Knochensystems zutage, sondern soll sich auch darin äußern, daß nach der Thymektomie eine Erregbarkeitssteigerung des Nervensystems, vor allem an den peripheren Nerven einsetzt, die zu spontanen Krämpfen,

allerdings nur in einer geringen Anzahl der Fälle führt. Gerade diese Übererregbarkeit bzw. die latente Tetanie wird aber nur mit der größten Vorsicht auf den Funktionsausfall der Thymusdrüse selbst zu beziehen sein, wenn wir uns an das weit verbreitete Vorkommen akzessorischer Epithelkörperchen in der Thymussubstanz und in jener Hals- und Brustregion, welche bei der Thymektomie in Anspruch genommen wird, erinnern. Die Mitentfernung und operative Läsionen der thymischen und parathymischen Epithelkörperchen werden nur auf Grund besonderer Untersuchungen und vielleicht auch dann nur sehr schwer auszuschließen sein. Welche Rolle dieser Umstand spielen kann, erhellt aus einer Beobachtung von *R. P. Rossi (c)*, der bei einem Schafe nach totaler Thyreoparathyreoidektomie nur eine thyreoprive Kachexie ohne Tetanie eintreten sah, durch eine spätere Thymektomie eine spastische Tetanie vom chronischen Verlaufe auslösen konnte. Bei der Obduktion fand sich noch ein akzessorisches Epithelkörperchen am nicht entfernten Thymusreste. Die Unterschiede in der Zeitdauer des Eintrittes und des Abklingens der Übererregbarkeit und der Tetaniekrämpfe — bei thymektomierten Tieren sieht man die Erscheinungen erst nach zwei bis drei Wochen einsetzen und nach einiger Zeit gehen sie spontan zurück (*Basch*) — und in dem Charakter der Krämpfe (*Klose* und *Vogt*) sind doch zu unsichere Kriterien; eine völlige Gleichheit der Symptome ist ja wegen der Verschiedenheit in der Menge des entfernten Epithelkörpergewebes nicht zu erwarten. Der Einfluß der Thymusdrüse auf die Nervenerregbarkeit als eine spezifische der Epithelkörper-tätigkeit gleichwertige Funktion des Organs erscheint mir demnach nicht bewiesen, wenn auch die Möglichkeit einer Kooperation beider Inkretorgane nicht ausgeschlossen ist. Nach diesen Gesichtspunkten ist auch die Auffassung von *Basch* über die pathogenetische Bedeutung des branchiogenen Systems bei der Säuglingstetanie zu beurteilen.

Einer vikariierenden Funktion der Thymusdrüse für die Parathyreoiden widerspricht auch die ausgesprochen größere Empfindlichkeit junger Tiere mit lebhaft tätiger Thymus für die parathyreoprive Tetanie. Die funktionelle Substitution der entfernten Epithelkörperchen — und nicht der Schilddrüse, wie *Gebele (b)* meinte, denn sein Reagens war die Tetanie — durch Implantation von Thymusgewebe gelang entgegen *Gebeles* Angaben *Basch* nicht. Das vom letzteren Autor gelegentlich beobachtete spätere Einsetzen der Tetanie nach operativer oder Fütterungshyperthymisation bei thyreoparathyreoidektomierten Tieren könnte vielleicht im Sinne einer Substitution durch die thymischen Epithelkörperchen oder durch ihre Wirkstoffe gedeutet werden.

Die Beziehungen der Epithelkörperchen zur **Hypophyse** sind bisher nicht hinreichend klargestellt. Soweit auf einen funktionellen Zusammenhang beider Blutdrüsen aus der von verschiedenen Seiten berichteten Tatsache geschlossen wird, daß die Entfernung der Epithelkörperchen eine Hypertrophie der Hypophyse zur Folge habe, muß daran erinnert werden, daß dieser Befund zunächst nur in Versuchen von totaler Thy-

reoparathyreoidektomie erhoben wurde. In meinen eigenen Versuchen an Hunden, Katzen und Kaninchen, in welchen stets auch das mikroskopische Verhalten der Hypophyse berücksichtigt wurde, konnten nach der reinen Parathyreoidektomie an der Hypophyse weder in ihrer Größe noch in ihrem geweblichen Aufbaue bemerkenswerte Veränderungen wahrgenommen werden. Zu der gleichen Schlußfolgerung gelangt auch *Cimoroni (a)* auf Grund von 7 Versuchen an Hunden und *Harvier (a)* nach seinen Versuchen an Kaninchen. Der Einwand von *Guleke (c)*, daß die tetanischen Tiere wahrscheinlich so schnell zugrunde gegangen sind, daß sich eine nennenswerte Hypophysenhypertrophie schon wegen der Kürze der Zeit gar nicht entwickeln konnte, gilt nur für die Versuche mit akuter Tetanie, kommt aber für solche mit chronischer Tetanie von wochenlanger Dauer nicht in Betracht.

Es liegen allerdings auch Angaben über Hypophysenveränderungen bei reiner Epithelkörperchenentfernung vor. *Pepere (d)* erwähnt eine Zunahme des Kolloids in der Hypophyse, während *Halpenny* und *Thompson* betonen, daß sie nicht nur die gleichen histologischen Veränderungen, nämlich eine Kolloidanhäufung in der Pars intermedia, sondern auch eine Zellproliferation und Hypertrophie der Hypophyse in der gleichen Form fanden wie nach der Schilddrüsenentfernung.

Neuestens fand *Kojima (f)* (in *Schäfers* Laboratorium) bei parathyreoidektomierten Ratten, die ja die Epithelkörperchenentfernung lange Zeit überleben, keine so ausgesprochenen Veränderungen in der Hypophyse wie bei thyreoidektomierten Tieren. Im Vorderlappen waren einzelne kolloidhaltige Follikel und zahlreiche vergrößerte oxyphile Zellen mit vakuolärem Zytoplasma und einigen schwach tingierbaren, vielleicht degenerierten Kernen und zahlreichen basophilen Zellen zu sehen. In der Pars intermedia waren nur die Kerne einer Anzahl von Zellen vergrößert, hier und in der Pars nervosa fand sich nur wenig hyaline Substanz. Bei Hunden hatte die partielle Parathyreoidektomie eine ödematöse Schwellung aller Teile der Hypophyse, vielleicht eine Zunahme der oxyphilen Zellen im Vorderlappen, aber im ganzen keine solchen Veränderungen zur Folge wie die Thyreoidektomie.

Die Fütterung von Ochsenepithelkörperchen (in der Menge von 0.1 g Trockensubstanz täglich) bewirkte in *Kojimas* Versuchen eine Zunahme und Vergrößerung der oxyphilen Vorderlappenzellen bei jenen Tieren, bei welchen durch eine vorangehende Thyreoideafütterung die Zahl dieser Zellen reduziert war.

Über die Beeinflussung der parathyreopriven Tetanie durch die Hypophyse liegen zwei Angaben vor. *Caselli (a, d)* erwähnt, daß die gleichzeitige Hypophysektomie den Verlauf der Tetanie verändere, indem die motorischen Reizerscheinungen stark abgeschwächt und völlig in den Hintergrund getreten sind, nur noch die Muskelrigidität erhalten bleibt und die Tiere unter Lähmungserscheinungen im Koma schon nach 1—2 Tagen

zugrunde gehen. Diesen Versuchen schreibt allerdings auch der Autor selbst in Anbetracht der bei der Hypophysektomie mitspielenden zahlreichen Fehlerquellen keine Beweiskraft zu. Noch weniger Bedeutung kommt wohl der Beobachtung von *Ott* und *Scott* zu, daß Hypophysenextrakt subkutan einverleibt den tetanischen Anfall verkürze. Es ist ja allgemein bekannt, daß die tetanischen Anfälle oft spontan nach kurzer Zeit abklingen und durch die verschiedenartigsten Substanzen zum Stillstand gebracht werden können.

Die Beziehungen zwischen Epithelkörperchen und Nebennieren sind von *Guleke* (*b*) experimentell studiert worden. Bei tetanischen Hunden und Katzen sind nach Exstirpation der Nebenniere die Krampfanfälle verschwunden und der weitere Krankheitsverlauf entsprach dem nach Nebennierenverlust auftretenden Krankheitsbilde. Die Nebennierenentfernung beseitigt die manifesten Tetanieerscheinungen nur dann, wenn diese auf eine Totalexstirpation des ganzen Schilddrüsenapparates gefolgt waren; wo dies nicht der Fall war, bleibt die Wirkung der Epinephrektomie aus. Die Unterbindung der Nebennierenvenen bewirkt nur ein Freibleiben der Tiere auf etwa 5 Tage, dann treten allmählich Tetaniesymptome auf, die erst durch eine Entfernung der Nebennieren beseitigt werden. Diese Versuche fanden bisher nur in einer Angabe von *Georgopoulos* (*b*) auf Grund eines einzigen Versuches Bestätigung. Sie sind wohl kaum hinreichend, um die von *Guleke* geäußerte Ansicht zu beweisen, daß Epithelkörperchen und Nebenniere in einem antagonistischen Verhältnis zu einander stehen und daß dem sympathisch erregenden Adrenalsystem und der Schilddrüse die Epithelkörperchen hemmend entgegenwirken. Beweismomente in dieser Richtung können wir weder in den bereits erwähnten Beobachtungen von *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger*, noch auch in der Tatsache, daß man durch Adrenalin bei latent tetanischen Tieren manifeste Symptome hervorrufen kann, erblicken. Die von *Guleke* hervorgehobene Angabe, daß große Dosen von Adrenalin bei Hunden eine tödliche Vergiftung unter Tetanieerscheinungen erzeugen, beruht meines Erachtens auf Beobachtungsfehlern. Die Angabe *Georgopoulos* über eine hemmende Wirkung der Epithelkörperchen auf den gefäßschädigenden Einfluß des Adrenalins (Adrenalinsklerose) hält *Guleke* (*c*) selbst für irgendwelche Schlußfolgerungen für unzureichend. Wie aus dem Gesagten erhellt, ist die Stellung der Epithelkörperchen im endokrinen System und besonders ihr Antagonismus zur Nebenniere mehr theoretisch konstruiert, als irgendwie experimentell bewiesen.

Auf Grund ihrer Stoffwechselversuche haben *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* einen Synergismus von Epithelkörperchen und Pankreas angenommen. Für diese Frage sind die neuen Versuche von *Kojima* (*d, f*) von einigem Interesse. Er fand, daß die Parathyreoidektomie nur geringe Veränderungen im strukturellen Verhalten des Pankreas (Verschmälerung und Vakuolisierung der Drüsenzellen) und speziell keine Änderungen in den *Langerhansschen* Inseln hervorruft, und daß auch die

Verfütterung von Ochsenepithelkörperchen auf das Gewebe des Pankreas ohne Einfluß ist.

Die Angabe von *Silvestri* (d), daß die Exstirpation der Keimdrüsen die Folgen der Thyreoparathyreoidektomie hintanhalt, konnten die späteren Experimentatoren (*Massaglia* und *Purpura*, *Cleret* und *Gley*, *Cozzi*, neuestens *Athias* und *Ferreira de Mira*) nicht bestätigen. Die vorherige Kastration schützt weder den Hund noch das Kaninchen oder Meerschweinchen in irgend einer Weise gegen die Wirkung der Entfernung der Epithelkörperchen. Die Resultate von *Silvestri* sind offenbar einem Fehler in der Technik der Versuche, vielleicht dem Umstande, daß nicht alle Epithelkörperchen entfernt worden sind, zuzuschreiben.

Nach den Untersuchungen von *Alquier* und *Theuveny* (a, b) hat die partielle Epithelkörperchenentfernung auf die Keimdrüsen weder in Bezug auf ihre Funktionsfähigkeit noch auf ihre morphologische Beschaffenheit irgend einen nachweisbaren Einfluß.



