(Aus dem Institute für allg. und exp. Pathologie der deutschen Universität in Prag.)

Über die Art der Funktion der Epithelkörperchen.

Von

Privatdozent Dr. **Hugo Wiener.**

Wie bei jedem als lebenswichtig erkannten Organe, dessen Funktion nicht von vornherein aus seiner Lage, seinen Verbindungen oder seiner anatomischen Struktur ersichtlich ist, so wurden auch bei der Schilddrüse theoretisch zwei Möglichkeiten erwogen, wie dieselbe ihre Funktion ausübt. Entweder sollte sie einen für den normalen Lebensablauf notwendigen Stoff sezernieren, der in den Kreislauf und durch diesen zu den einzelnen Geweben gelangt, woselbst er die feineren Stoffwechselvorgänge reguliert, oder aber sollte sie einen im normalen Stoffwechsel entstehenden Giftstoff in sich aufnehmen und entgiften.

Im Laufe der Zeit wurden viele Tatsachen gefunden, die teils in dem einen, teils in dem anderen Sinne gedeutet wurden und bald schien sich die Wagschale zugunsten der einen, bald zugunsten der anderen Theorie zu neigen.

Während aber der Streit um diese beiden Theorien gerade am heftigsten war, erkannte man, dass es verfrüht sei, diese Frage entscheiden zu wollen, indem es sich herausstellte, dass die Schilddrüsenexstirpation, wie man sie gewöhnlich übte, ein komplizierter Eingriff war, bei dem man nicht nur die Schilddrüse, sondern meist gleichzeitig ein anderes, in der Schilddrüse gelegenes Organ, die Epithelkörperchen, entfernte und daher die Erscheinungen, die man nach der Schilddrüsenexstirpation beobachtete und für die Entscheidung der Art der Funktion der Schilddrüse verwertete, nicht nur auf den Ausfall der Schilddrüse, sondern auch auf den der Epithelkörperchen zu beziehen waren. Es musste daher zunächst eine Scheidung der ersteren Erscheinungen von letzteren durchgeführt werden.

Dies ist durch die Arbeiten des letzten Jahrzehntes geschehen. Wir wissen heute genau, welche Erscheinungen auf den Schilddrüsenverlust, welche auf den Epithelkörperchenverlust zu beziehen sind, und auf Grund dieser Kenntnisse sind wir jetzt erst in der Lage, der Frage nach der Funktion der Schilddrüse näherzutreten.

Da hat es sich nun herausgestellt, dass gerade jene von den nach Schilddrüsenexstirpation beobachteten Erscheinungen, die als Hauptstütze für die Entgiftungstheorie dienten, nicht durch den Wegfall der Schilddrüse, sondern den der Epithelkörperchen bedingt sind. Durch dieses negative Moment hat die Sekretionstheorie an Anhängern gewonnen. Aber auch andere, für diese Theorie direkt sprechende Tatsachen wurden inzwischen gefunden.

Ich habe bereits an anderer Stelle¹⁾ ausgeführt, dass eigentlich nach beiden Theorien eine Sekretion der Schilddrüse vorhanden sein sollte, nur müsste nach der Sekretionstheorie die Schilddrüse ein Sekret mit spezifisch-physiologischer Wirksamkeit, nach der Entgiftungstheorie ein physiologisch unwirksames Sekret liefern. Nun ist ein solcher physiologisch wirksamer Stoff tatsächlich durch Oswald²⁾ aus der Schilddrüse dargestellt worden, wodurch die Sekretionstheorie wesentlich gefestigt wurde. Trotzdem hat aber die Entgiftungstheorie noch nicht alle Anhänger verloren.

Es fragt sich nun, ob nicht eine teilweise Überbrückung dieser gegensätzlichen Standpunkte insofern möglich wäre, dass man für die Schilddrüse die Sekretionstheorie, für die Epithelkörperchen dagegen die Entgiftungstheorie akzeptiert.

Diese letztere Auffassung hat Vieles für sich; erstens das schon erwähnte Moment, dass gerade jene von den nach Schilddrüsenexstirpation beobachteten Erscheinungen, welche für eine entgiftende Funktion der Schilddrüse am meisten sprachen und die tatsächlich einem Vergiftungsbilde am meisten ähneln — die Tetanieerscheinungen —, wie wir heute wissen, auf den Epithelkörperchenwegfall zurückzuführen sind; zweitens, dass man die durch den Schilddrüsenwegfall selbst bedingten Erscheinungen durch Transplantation der Schilddrüse, durch Injektion von gewebefreiem Schilddrüsen-saft oder

1) H. Wiener, Über den Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse nach experimentellen Eingriffen. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 61 S. 298. 1909.

2) A. Oswald, Die Eiweisskörper der Schilddrüse. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 27 S. 14. — Zur Kenntnis des Thyreoglobulins. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 37 S. 121.

durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz prompt beseitigen kann, während es nicht ohne weiteres gelingt, die Tetanieerscheinungen durch die gleiche Einverleibung von Epithelkörperchenstoffen zum Schwinden zu bringen. Nur die Transplantation von Epithelkörperchen scheint, wie aus den Versuchen von Leischner¹⁾ sowie aus denen von Pfeiffer und Mayer²⁾ hervorgeht, von Erfolg begleitet zu sein, die subkutane, intraperitoneale oder stomachale Darreichung von Epithelkörperchenextrakt oder Epithelkörperchensubstanz, ist, wie aus den exakten Versuchen von Pineles³⁾ mit absoluter Sicherheit hervorgeht, völlig wirkungslos. Und doch hätte hier ein Erfolg viel mehr für eine sekretorische Tätigkeit der Epithelkörperchen gesprochen, als der Erfolg der Transplantation, der auch mit der Annahme einer entgiftenden Tätigkeit ohne weiteres vereinbar ist.

Durch die erwähnten Versuche von Pineles ist die Erfolglosigkeit der Epithelkörpercheninjektion oder -verfütterung dargetan und damit die gegenteiligen Angaben früherer Autoren gegenstandslos geworden.

Der Grund, warum von vielen Seiten über günstige Erfolge bei der Epithelkörperchenbehandlung der Tetanie berichtet wurde, lag offenbar darin, dass die betreffenden Autoren für die Beurteilung einer Wirkung ungünstige Versuchsobjekte wählten, bei denen der Verlauf der Tetanie spontane Remissionen und Intermissionen, ja auch Heilungen zeigt, die dann fälschlich der betreffenden Behandlung zugeschrieben wurden.

Auf denselben Umstand ist auch der Widerspruch in den Angaben aus älterer Zeit, da man noch nicht den Unterschied zwischen der Schilddrüsen- und Epithelkörperchenwirkung kannte, über die Wirkung von Schilddrüsenverfütterung auf die Tetanie zurückzuführen. Auch da stellte es sich auf Grund exakter Nachuntersuchungen heraus, dass die Zufuhr von Schilddrüsensubstanz keine günstige Wirkung auf die Tetanie hat, ja es scheint sogar gerade das Umgekehrte der Fall zu sein, wie aus den Angaben Calcar's⁴⁾ hervorgeht, nach

1) Leischner, Über Epithelkörperchentransplantation und deren praktische Bedeutung für die Chirurgie. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 84. 1907.

2) Pfeiffer und Mayer, Über funktionstüchtige Einheilung von transplantierten Epithelkörperchen. Wiener klin. Wochenschr. Bd. 20 Nr. 23. 1907.

3) Friedrich Pineles, Über die Funktion der Epithelkörperchen. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Bd. 117 Abt. 3 S. 1. 1908.

4) van Calcar, Immunitätsreaktionen und einige ihrer praktischen Verwendungen S. 97. Leipzig 1908.

denen das Zurücklassen von Schilddrüsensubstanz bei totaler Epithelkörperchenexstirpation die Tetanie viel heftiger in Erscheinung treten lässt, als wenn man die Schilddrüse gleichzeitig mit total entfernt und ferner die nachträgliche Entfernung der Schilddrüse nach vorausgegangener totaler Epithelkörperchenexstirpation die eingetretene Tetanie wesentlich abschwächt.

Auf Grund eigener Versuche kann ich diese Tatsache bestätigen. Die totale Entfernung der Schilddrüse und der Epithelkörperchen hatte zwar auf den Verlauf der Krankheitserscheinungen und die Lebensdauer meiner Tiere keinen wesentlichen Einfluss; es traten aber bei diesen Tieren die akuten Reizerscheinungen des Nervensystems, das Zittern und die Krämpfe, welche zu dem Bilde der Tetania parathyreopriva gehören, sehr stark in den Hintergrund, während gerade diese letzteren bei Tieren, denen ein Teil der Schilddrüse zurückgelassen wurde, das Krankheitsbild beherrschten.

Alle bisherigen Untersuchungen haben demnach nicht den geringsten Anhaltspunkt für eine sekretorische Tätigkeit der Epithelkörperchen ergeben, und es erhebt sich die Frage, ob man einen solchen für eine entgiftende Tätigkeit gefunden hat.

Die wichtigste Stütze für letztere Annahme wäre der Nachweis eines im Körper nach Epithelkörperchenexstirpation vorhandenen Giftes. Wie schon erwähnt, sprechen die parathyreopriven Erscheinungen selbst dafür, dass ein Vergiftungsbild vorliegt. Nicht nur die Art derselben, sondern auch die Verschiedenheit in der Zeit des Eintrittes derselben, in ihrer Dauer und Intensität lässt sich am besten mit der Annahme einer Vergiftung in Einklang bringen.

Aber auch der direkte Nachweis eines im Körper vorhandenen Giftes als Ursache der Tetanieerscheinungen ist gelungen. In dieser Beziehung sind schon eine Reihe älterer Angaben, die aus einer Zeit stammen, in der man die Tetanie auf den Schilddrüsenausfall bezog, zu verwerthen. Ich will hier ganz von der Arbeit Laulanié's¹⁾ absehen, der bei Tetanietieren eine vermehrte Harngiftigkeit konstatierte. Hingegen wäre zu erwähnen die Arbeit von Vassale und Rossi²⁾, die an gesunden Hunden nach Einspritzung eines Muskelextraktes thyreidektomierter Hunde schwere Vergiftungs-

1) Laulanié, Nouveaux faites pouvant servir à la détermination du rôle du corps thyroïde. Gazette de Paris t. 8 p. 253. 1891.

2) Vassale Giulio e Rossi Cesare, Sulla tossicità del succo muscolare degli animali tiroidectomizzati. Rivista sperimentale t. 19 p. 403. 1893.

erscheinungen beobachteten, die sie bei Verwendung von Extrakten ermüdeter Muskeln gesunder Tiere vermissten¹⁾. Auch die Resultate der Versuche von Fano und Zanda²⁾ sowie weiterer von Zanda³⁾, die bei Tetanietieren nach Aderlass mit oder ohne nachträgliche Transfusion von Blut gesunder Tiere ein vorübergehendes Schwinden der Tetanieerscheinungen sahen, sprechen im Sinne des Kreisens eines Giftes im Blute solcher Tiere. Aber auch aus neuerer Zeit stammen positive Angaben in dieser Richtung. Baldi⁴⁾ konstatierte nach totaler Epithelkörperchenexstirpation ein Zurückgehen der parathyreopriven Erscheinungen durch einen Aderlass und Pfeiffer und Mayer⁵⁾, die die Beweiskraft der Injektionsversuche mit Muskel-extrakt bestreiten, konnten in 17 Fällen bei Tieren mit nur partieller Epithelkörperchenexstirpation 6 mal durch Injektion von Serum von Tetanietieren Tetanieerscheinungen erzeugen. Auffallend bleibt in diesen Versuchen der relativ geringe Prozentsatz der positiven Resultate, der in Übereinstimmung mit vielfach negativen Resultaten anderer Autoren steht.

So erhielt auch ich in einem Falle, in dem ich einer normalen Katze 10 ccm eines Serums injizierte, das ich von einer anderen, auf der Höhe der parathyreopriven Tetanie verbluteten Katze erhalten hatte, ein vollkommen negatives Resultat. Von der Erwägung ausgehend, dass vielleicht das Vorhandensein der Epithelkörperchen die tetanienmachende Wirkung dieses Serums verhindert hätte, indem die Epithelkörperchen, die nach der Annahme eine entgiftende Funktion hätten, auch die Entgiftung grösserer, auf einmal einverleibter Giftmengen bewerkstelligen könnten, wiederholte ich diesen Versuch an Katzen, denen vorher sämtliche Epithelkörperchen entfernt worden waren, die aber trotz dieses Eingriffes frei von Er-

1) Vassale Giulio e Rossi Cesare, Sulla tossicità del succo muscoli affaticati. *Rivista sperimentale* t. 19 p. 676. 1893.

2) Fano und Zanda, Contributo alla fisiologia del corpo tiroide. *Archivio med.* t. 13 p. 365. 1889.

3) L. Zanda, Sul rapporto funzionale fra milza e tiroide. *Lo sperimentale* p. 14. 1893.

4) Baldi, Si la thyroide détruit un poison qui se formerait normalement dans l'organisme. *Arch. ital. de Biol.* t. 31 p. 281. 1899.

5) Pfeiffer und Mayer, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Epithelkörperchenfunktion. *Mitteilungen a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chirurgie* Bd. 18 S. 377. 1907.

scheinungen geblieben waren. Ich hoffte um so mehr auf ein positives Resultat, als Pfeiffer und Mayer schon bei Injektion an Tieren mit partieller Epithelkörperchenexstirpation ein solches gesehen hatten.

Der Versuch verlief folgendermaassen:

Katze 52. Operiert am 22. Februar 1910. Beiderseits werden die oberen zwei Drittel der Schilddrüsen mit den vier Epithelkörperchen entfernt. Das Tier zeigt keine Erscheinungen, ist vom 25. Februar vollkommen normal und munter und bleibt so während der ganzen Beobachtungszeit.

Katze 54. Operiert am 10. März 1910. Rechts wird die ganze Schilddrüse, links das mittlere Drittel derselben mit beiden in ihm enthaltenen Epithelkörperchen entfernt. Das Tier zeigt keine Erscheinungen, ist vom 14. März vollständig normal und munter und bleibt so während der ganzen Beobachtungszeit.

Am 31. März 1910 bekommen diese beiden Katzen subkutan je 10 ccm eines Serums, das von einer auf der Höhe der parathyreopriven Tetanie, 5 Tage nach der totalen Epithelkörperchenexstirpation verbluteten Katze gewonnen wurde. Beide Tiere zeigen nicht die Spur einer Krankheitserscheinung. Sie wurden 24 Stunden später getötet. Die mikroskopische Untersuchung der zurückgelassenen Schilddrüsenreste ergab, wie zu erwarten war, das Fehlen von Epithelkörperchen in denselben.

Trotz der Setzung scheinbar günstigerer Bedingungen für die Wirkung des hypothetischen Tetaniegiftes fielen meine Versuche negativ aus und stimmen daher mit früheren gleichartigen Versuchen Baldi's überein, der zu den Injektionsversuchen mit Tetanieserum ebenfalls parathyreidektomierte Katzen, die ohne Erscheinungen geblieben waren, verwendete und keine Krämpfe an ihnen auftreten sah. Er glaubte aber fälschlich, dass durch diese Seruminjektionen die Tetanieerscheinungen, die aber, wie zahlreiche meiner Versuche ergaben, überhaupt nicht eingetreten wären, verhütet wurden, wodurch er zu der Annahme gelangte, dass bei der Tetanie ausser einem Gifte gleichzeitig ein Gegengift im Blute entstehe. Freilich fand er weiter, dass dieselbe Wirkung auch normales Serum hatte, was wieder nach meinen Versuchen selbstverständlich erscheint, so dass er in seiner früheren Annahme wieder schwankend wurde.

Es stehen somit auch in diesem Punkte positiven Angaben ziemlich zahlreiche negative entgegen. Wenn auch zugegeben werden muss, dass in dieser Beziehung wenige einwandfreie positive Resultate viel beweiskräftiger sind als viele negative, und speziell meinen wenigen negativen Versuchen vielleicht noch der Einwand gemacht werden könnte, dass zu geringe Serummengen verwendet wurden,

so ist doch das Streben gerechtfertigt, eine andere Methode des Giftnachweises bei der Tetanie zu finden, die nicht so oft versagt, oder wenigstens die Ursache des häufigen Versagens der bisher verwendeten Methode aufzudecken.

In dieser Absicht sind meine Versuche unternommen worden. Um einen sicheren Aufschluss über etwaige experimentell erzeugte Verlaufsänderungen der Tetania parathyreopriva zu erhalten, musste ich zu den Versuchen solche Tiere wählen, bei denen die Erkrankung einen mehr gleichmässigen Verlauf oder wenigstens einen konstanten Ausgang zeigt.

Nach allen bisherigen Erfahrungen erfüllen die Katzen am ehesten diese Forderungen. Nach Entfernung der Schilddrüse und aller Epithelkörperchen sah zwar Munk¹⁾ bei einer Reihe von Katzen die eingetretenen Tetanieerscheinungen wieder schwinden, allen späteren Beobachtern gingen aber alle Katzen, die überhaupt Tetanieerscheinungen bekamen, ausnahmslos oder fast ausnahmslos an denselben ein, namentlich wenn bei der Epithelkörperchenexstirpation ein Teil der Schilddrüse zurückgelassen worden war. Die Katzen in den Versuchen de Quervain's²⁾ starben innerhalb der ersten 9 Tage; in den Versuchen Kishi's³⁾ meist zwischen dem 3. und 6. Tage, zwei erst nach 14 Tagen; in den Versuchen Vincent's⁴⁾ überlebte nur eine Katze, die Tetanieerscheinungen gehabt hatte, nach Wiederverschwinden derselben den Eingriff sehr lange Zeit, und Pineles⁵⁾ berichtet ebenfalls, dass alle seine Katzen an akuter Tetanie eingingen.

Aus diesem Grunde wählte ich zu meinen Versuchen ausschliesslich Katzen, ausserdem aber auch deshalb, weil bei ihnen keine versprengten Epithelkörperchenreste ausserhalb der Schilddrüse vorkommen sollen, wie dies vielfach von anderen Tieren berichtet wird,

1) H. Munk, Zur Lehre von der Schilddrüse. Virchow's Arch. Bd. 150 S. 271. 1897.

2) de Quervain, Über die Veränderungen des Zentralnervensystems bei experimenteller Cachexia thyreopriva bei Tieren. Virchow's Arch. Bd. 133 S. 481. 1893.

3) Kishi, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. Virchow's Arch. Bd. 176 S. 260. 1900.

4) Vincent, Some observations upon the functions of the thyroid and parathyroid glands. Journ. of physiol. vol. 32 p. 65. 1905.

5) Pineles, Beitrag zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Mitteilungen a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chirurgie Bd. 14 S. 120. Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. 136.

und ich daher nicht nur einen konstanten, nämlich tödlichen Ausgang der Tetania parathyreopriva, sondern auch ein konstantes Auftreten derselben erwarten durfte. In letzterer Beziehung sah ich mich freilich, wie meine Versuche zeigen, getäuscht.

Meine Versuche wurden in folgender Weise ausgeführt:

Die Tiere wurden in Äthernarkose operiert. Die Haut am Halse wurde rasiert, desinfiziert und durch einen medianen Längsschnitt gespalten. Hierauf wurden die oberflächlichen Muskeln ebenfalls median gespalten und auseinandergezogen, so dass die Trachea blosslag. Dann ging ich mit Pinzetten zu beiden Seiten der Trachea ein und holte die beiden Schilddrüsenlappen hervor. In vielen Fällen sieht man nun an der Aussenseite der Schilddrüsen die äusseren Epithelkörperchen, die sich durch ihre blässere Färbung von der Schilddrüsensubstanz scharf abheben. Meist liegen sie im oberen Drittel der Schilddrüse, und ziemlich in der gleichen Höhe im Innern der Drüse, wie ich mich nachträglich überzeugte, die inneren Epithelkörperchen. In diesen Fällen präparierte ich den oberen Pol der Drüsen frei, unterband die in den oberen Pol eintretenden Gefässe, legte eine zweite Ligatur um die Drüse unterhalb des äusseren Epithelkörperchens, meist am Übergang des mittleren in das untere Drittel der Drüse, um auch sicher das ganze innere Epithelkörperchen, welches manchmal weiter nach unten reicht als das äussere, zu entfernen. Nach Zuziehen dieser Ligatur schnitt ich knapp über derselben die Drüsensubstanz durch und entfernte die oberen zwei Drittel der Drüse.

Lag, wie dies in manchen Fällen vorkommt, das äussere Epithelkörperchen in der Mitte der äusseren Kante der Drüse, so entfernte ich nach Anlegung zweier Ligaturen durch die Drüsensubstanz das mittlere Drittel der Drüse und liess den oberen und unteren Pol stehen. In seltenen Fällen, bei Lagerung des äusseren Epithelkörperchens im unteren Drittel der Drüse, beschränkte ich mich oft auf die Entfernung des unteren Drittels.

Da die Lage des inneren Epithelkörperchens meist mit der des äusseren korrespondiert, so gelang mir auf die beschriebene Weise meist die beabsichtigte Entfernung aller Epithelkörperchen. Freilich liegt das innere Epithelkörperchen etwas häufiger im oberen Drittel der Schilddrüse als das äussere, so dass bei Entfernung der oberen zwei Drittel der Schilddrüse die Entfernung aller Epithelkörperchen häufiger gelang als bei Entfernung des mittleren oder unteren Drittels der Schilddrüse. Letztere Versuche mussten dann nachträglich selbstverständlich ausgeschieden werden.

In wenigen Fällen endlich waren die Epithelkörperchen bei der Operation nicht zu sehen. Da entfernte ich auf gut Glück die oberen zwei Drittel der Schilddrüse und überzeugte mich erst nachträglich durch die mikroskopische Untersuchung, ob die Totalexstirpation der Epithelkörperchen gelungen war.

Die durchtrennten Halsmuskeln wurden dann durch Knopfnähte vereinigt und die Hautwunde genäht.

In den ersten operierten Fällen untersuchte ich dann sowohl die exstirpierten als auch nach der Tötung der Tiere die zurückgelassenen Schilddrüsentheile auf

das Vorhandensein von Epithelkörperchen, in den späteren Fällen beschränkte ich mich auf die Untersuchung der zurückgelassenen Schilddrüsenreste. Stets nahm ich eine mikroskopische Untersuchung in Serienschnitten vor¹⁾, nachdem ich mich überzeugt hatte, dass nur auf diese Weise ein sicheres Urteil möglich ist, ob Epithelkörperchensubstanz zurückgeblieben ist oder nicht. Ich fand nämlich in einem Falle ausser den vier Epithelkörperchen noch ein fünftes, ausserordentlich kleines, im Innern der Drüsensubstanz, ziemlich weit entfernt und ganz abgesondert vom inneren Epithelkörperchen liegend, welches nur durch die Untersuchung in Serienschnitten entdeckt werden konnte.

Die Resultate meiner Versuche waren folgende:

Unter 45 operierten Katzen, denen ich sämtliche Epithelkörperchen entfernt hatte, bekamen nur 36, also 80 %, Tetanie, 9, also 20 %, blieben, ohne je Erscheinungen zu zeigen, dauernd gesund und wurden dann nach verschiedener Zeit getötet. Von den 36 Tetanietieren gingen 35 spontan unter Krämpfen zugrunde. Die längste Lebensdauer betrug, und zwar in einem einzigen Falle, 63 Tage, ein Tier lebte 25, eins 22, eins 21, zwei 19, eins 18, eins 17 Tage. Alle übrigen gingen zwischen dem 1. und 14. Tage ein.

Ein einziges von den Tetanietieren genas, nachdem es bloss während eines Tages angedeutet leichtes Zittern, sonst aber keine anderen Erscheinungen von Tetanie gezeigt hatte.

Der Verlauf der Tetanie war bei allen Tieren ein gleicher, typischer, nur die Intensität der Erscheinungen schwankte. Die Tiere, die an Tetanie erkrankten, zeigten meist schon unmittelbar nach der Operation ein eigentümliches Verhalten. Sie sassen zusammengekauert im Käfig, ohne sich zu rühren, und hörten auf zu fressen. Wenn man sie aus ihrer Ruhe aufstöberte, so blieben sie an einem Orte stehen, ohne sich zu rühren und kauerten sich dann wieder zusammen. Sie zeigten überhaupt kein Interesse für ihre Umgebung und schienen sich in einem gewissen Stupor zu befinden. Nach verschieden langer Zeit, meist schon am Tage nach der Operation, manchmal erst am 2. oder 3. oder 4. Tage, in zwei Fällen erst am 7. Tage, konstatierte man am Rücken und am Nacken einen feinschlägigen Tremor, ein Zittern, als ob die Tiere frieren würden. Wurde dieses Zittern stärker, so teilten sich diese zitternden Bewegungen auch dem Kopf mit und gingen auch auf eine oder mehrere

1) Bei den ersten Untersuchungen unterstützte mich Herr Prof. A. Kohn mit seiner reichen Erfahrung auf diesem Gebiete, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.

Extremitäten über. Manchmal begann das Zittern in den Extremitäten. Dabei boten die Tiere ein schwer krankes Aussehen dar, ihr Fell wurde struppig. Diese Erscheinungen dauerten bis zum Tode an. Die Tiere wurden immer schwächer, konnten sich schliesslich nicht erheben, blieben auf einer Seite liegen und gingen allmählich zugrunde. Neben diesen Erscheinungen traten in vielen Fällen von Zeit zu Zeit klonisch-tonische Krämpfe des ganzen Körpers von epileptischem Charakter ein. Nach einem solchen Krampfanfall blieben die Tiere auf einer Seite liegen, waren viel matter als zuvor, machten oft einen moribunden Eindruck, erholten sich aber bald auf den Status vor dem Anfall. In einigen Fällen zeigten die Tiere auch eine tonische Starre der Extremitäten, so dass, wenn man sie zum Aufstehen zwang, sie wie auf Stelzen standen. Jede Irritierung steigerte vorübergehend die Hinfälligkeit der Tiere. Namentlich während der Anfälle war die Atmung beschleunigt und erschwert.

Die Wahl der Katzen zu Versuchstieren hat sich also insofern bewährt, als dieselben mit einer einzigen Ausnahme einen typischen Verlauf der parathyreopriven Erscheinungen und einen konstanten, nämlich tödlichen Ausgang derselben zeigten. Der erwartete konstante Eintritt der Erscheinungen war aber nicht vorhanden, und es ist die relativ grosse Zahl von Tieren, die keine Erscheinungen bekommen hatten, auffallend, trotzdem, wie die nachträgliche Untersuchung ergab, auch bei ihnen sämtliche Epithelkörperchen entfernt worden waren, eine Tatsache, die nicht ohne weiteres mit der Annahme der Lebenswichtigkeit dieser Organe vereinbar ist.

Die vollständige Erfolglosigkeit der Operation kommt also, wie ich entgegen den Angaben Schulz's¹⁾ betonen muss, auch bei Katzen, und zwar in einem ziemlich hohen Prozentsatz, vor. Freilich widerspricht diese Tatsache eigentlich nicht direkt den Erfahrungen Schulz's, denn dieser hatte in seinen Versuchen stets nicht nur die Epithelkörperchen, sondern auch die Schilddrüse total entfernt, wodurch die Verhältnisse kompliziert wurden, so dass von seinen Versuchstieren jene, welche keine Tetanie, wohl aber einen thyreopriven Kretinismus bekommen hatten, in Analogie mit den gesund gebliebenen meiner Versuchstiere zu setzen wären.

Meine Beobachtungen stimmen aber mit denen Vincent's

1) Oscar Schulz, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. Sitzungsber. d. physik.-med. Sozietät in Erlangen. 1900.

vollkommen überein, der unter 15 Katzen, denen er die Epithelkörperchen total entfernte, bei drei Tieren keine Erscheinungen eintreten sah. Noch viel grösser gestaltet sich dieser Prozentsatz, wenn man andere Tiere zu den Versuchen wählt.

Das Versagen der Operation in manchen Fällen war allen auf diesem Gebiete experimentierenden Forschern bekannt. Es war auch der Hauptgrund, weshalb Munk die Lebenswichtigkeit der Schilddrüse leugnete. Verschiedene Autoren gaben hierfür eine verschiedene Erklärung. Zur Zeit als, man den Unterschied zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen nicht kannte und nach Total-exstirpationen der Schilddrüse in manchen Fällen jegliche Erscheinungen ausbleiben sah, glaubte man als Ursache das vikariierende Eintreten akzessorischer Schilddrüsen, die sich z. B. beim Hunde am Aortenbogen, an der Zungenwurzel oder in der Nähe der Hauptdrüse selbst finden, dafür verantwortlich machen zu können. Bei Katzen aber, wo solche akzessorische Drüsen nicht gefunden wurden, wo also obige Annahme nicht ohne weiteres statthaft war, zog man wieder eine eventuelle vikariierende Funktion von der Schilddrüse ähnlich gebauten Drüsen, speziell, wie dies Rogowitsch¹⁾ tat, der Hypophysis heran, zumal dieser Autor nach Schilddrüsen-exstirpation eine Hypertrophie des vorderen Lappens der Hypophysis konstatiert haben wollte, eine Anschauung, die aber bald von Gley²⁾ widerlegt wurde. Andere wieder, wie Fano³⁾ und Landa⁴⁾, glaubten, dass eine Störung der Milzfunktion, die nach ihrer Ansicht in gewissem Sinne der Schilddrüsenfunktion entgegenwirken sollte, die Tiere vor den thyreopriven Erscheinungen schütze, da sie beobachteten, dass diese Erscheinungen nach vorheriger Milz-exstirpation ausblieben. Allein auch diese Anschauung wurde durch die Versuche von Vassale und Brazza⁵⁾ widerlegt, in denen trotz Entfernung der Milz kein Tier den Folgen der Thyreoidektomie entging.

1) Rogowitsch, Schilddrüse und Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anatomie Bd. 4 S. 453.

2) Gley, Recherches sur la fonction de la glande thyroide. Arch. de physiol. t. 4 p. 311. 1892.

3) Fano, Sulla funzione e sui rapporti funzionale del corpo tiroide. Rivista clin. ital. t. 32 p. 519. 1893.

4) L. Zanda, l. c.

5) Vassale Giulio e Pio di Brazza, Sulla spleno-tireoidectomia nel cane e nel gatto. Rivista sperimentale t. 19 p. 378. 1893.

Als dann der Unterschied zwischen den thyreopriven und parathyreopriven Erscheinungen entdeckt wurde, glaubte man das Ausbleiben der Tetanie nach Epithelkörperchenexstirpation auf das Zurücklassen von versprengten, ausserhalb der Schilddrüse gelegenen, Epithelkörperchen beziehen zu müssen, eine Erklärung, die gewiss für das Ausbleiben der Tetanie bei Herbivoren nach Schilddrüsenexstirpation stichhaltig ist, für die Verhältnisse bei Ratten, wie dies Erdheim¹⁾ nachgewiesen hat, ebenfalls passen dürfte, für Hunde und namentlich für Katzen aber nicht verwendbar ist, da noch von keiner Seite solche versprengte Epithelkörperchen gefunden wurden.

Die richtige Erklärung scheint mir, wie auch meine Versuche, auf die ich später eingehen werde, ergeben, Blum²⁾ gefunden zu haben. Er konstatierte nämlich, dass die Injektion von Serum thyreidektomierter Hunde, die dauernd ohne Erscheinungen geblieben waren, bei anderen, nach der Thyreidektomie an Tetanie erkrankten Hunden, auf die Tetanie heilend wirkte, dass sich also in dem Serum ersterer Tiere Immunkörper gegen das Tetaniegift gebildet hatten, dass sich also diese Tiere gleichsam selbst gegen die Tetanie immunisiert hatten. Auf diese Selbstimmunisierung bezog Blum das Ausbleiben der Tetanie nach Thyreidektomie, sowie er auch das spontane Verschwinden der Tetanie bei anfänglich nach der Thyreidektomie erkrankten Tieren auf dieselbe Weise erklärte, ein Vorkommen, das ich, wie schon erwähnt, bei Katzen mit einer einzigen Ausnahme nicht beobachtet hatte. Freilich brachte Blum alle diese Tatsachen mit der Schilddrüsenexstirpation in Zusammenhang, da ihm der Unterschied zwischen der Schilddrüsen- und Epithelkörperchenfunktion nicht bekannt war, doch kann auch heute seine Anschauung mutatis mutandis auch für die Erscheinungen nach Epithelkörperchenexstirpation aufrecht erhalten werden.

Von einer ähnlichen Überlegung ging ich bei dem Streben aus, den Nachweis eines Giftstoffes, der die Tetanie hervorruft, zu liefern, einen Nachweis, der nicht so oft im Stiche lassen sollte, wie die bisherigen Methoden.

Wenn die Tetanie durch einen im Blute kreisenden Giftstoff

1) J. Erdheim, Tetania parathyreopriva. Mitteilungen a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chirurgie Bd. 16 p. 632. 1906.

2) J. Blum, Neue experimentell gefundene Wege zur Erkenntnis und Behandlung von Krankheiten, die durch Autointoxikationen bedingt sind. Virchow's Arch. Bd. 162 S. 392.

erzeugt ist, dann war zu erwarten, dass dieser, einem anderen Tiere einverleibt, einen Antikörper erzeugen dürfte. Man konnte also annehmen, dass man durch wiederholte Injektionen kleiner Mengen des Serums des an Tetanie erkrankten Tieres ein anderes, gesundes gegen dieses Gift immunisieren und in dem Blute des letzteren einen hohen Gehalt an Gegengiften schaffen könnte, die dann auf die Vergiftungserscheinungen eines an Tetanie erkrankten Tieres bessernd oder heilend wirken müssten.

Die Versuche wurden in folgender Weise ausgeführt: Eine Katze wurde, nachdem ihr die Epithelkörperchen auf die früher geschilderte Weise total extirpiert worden waren und dieselbe an Tetanie erkrankt war, auf der Höhe der Erscheinungen unter aseptischen Kautelen aus der Karotis durch eine Kanüle verblutet und das Blut direkt in sterilen Glasdosen aufgefangen. Bei Eintritt der Gerinnung wurde der Blutkuchen mit einem ausgeglühten Drahte überall von den Gefässwänden abgelöst, damit er sich besser zusammenziehen und das Serum auspressen könne. Nach 24–48 Stunden wurde dann das Serum mittelst steriler Pipetten abgezogen und in sterile kleine Glasfläschchen mit breitem Halse und Glasstöpsel gefüllt. Mit dem in verflüssigtes Paraffin getauchten Glasstöpsel wurden die Fläschchen geschlossen. Wenn man dieselben an einem kühlen Orte aufbewahrt, dann gelingt es auf diese Weise ohne jeden antiseptischen Zusatz das Serum durch Wochen und Monate unverändert zu behalten.

Um es dann zur Injektion zu verwenden, wird der Hals des Fläschchens leicht erwärmt, worauf es leicht gelingt, den Stöpsel zu entfernen und mit einer ausgekochten Spritze die Menge Serum, die man braucht, zu entnehmen. Bleibt ein Rest des Serums im Fläschchen zurück, den man später noch verwenden will, dann braucht man nur den Stöpsel über einer Flamme zu erwärmen, bis das an ihm haftende Paraffin schmilzt, und das Fläschchen wieder zu schliessen.

Die Injektionen wurden stets so ausgeführt, dass in Pausen von 2–3 Tagen immer 1 ccm des Tetanieserums normalen Katzen nach Rasierung und Desinfizierung der Rückenhaut subkutan eingespritzt und die Einstichöffnung mit einem Tropfen Collodium dann verschlossen wurde. Ich habe selbstverständlich nie eine Abszedierung gesehen. Im ersten Versuche machte ich aus äusseren Gründen die Injektionen in Äthernarkose, in den übrigen Fällen sah ich aber davon ab und liess das Tier bloss halten.

Nach einer bestimmten Zeit wurde das betreffende Tier in der beschriebenen Weise verblutet und das Serum gewonnen und aufbewahrt, um Tetanietiere damit zu injizieren.

Ich lasse nun die Versuche selbst folgen:

Katze 27. Operiert am 16. Nov. 1908. Epithelkörperchen beiderseits sichtbar, links im oberen Drittel, rechts direkt am oberen Pole der Schilddrüse. Beiderseits werden die oberen zwei Drittel der Schilddrüse entfernt.

17. Nov. Ausgesprochene Tetanie, Zittern am ganzen Körper, Krämpfe. Das Tier wird durch Verbluten getötet und das Serum gewonnen.

Katze 28. Operiert am 16. Jan. 1909. Epithelkörperchen nicht sichtbar. Beiderseits werden die oberen zwei Drittel der Schilddrüse entfernt.

17. Jan. Leichtes Zittern am ganzen Körper.

18. Jan. Starkes Zittern, schwere Krämpfe.

Das Tier wird durch Verbluten getötet und das Serum gewonnen.

Katze 29 erhält am 7., 10., 14., 17., 20., 24., 28. Dez. 1908 je 1 ccm des Serums der Katze 27, am 20., 23., 26., 30. Jan., 3., 6., 9., 12., 16., 20., 23. Febr. 1909 je 1 ccm des Serums der Katze 28 subkutan.

27. Febr. Das Tier vollständig munter und normal, leicht abgemagert, wird durch Verbluten getötet und das Serum gewonnen.

Katze 30 erhält am 3., 6., 9., 12., 17., 20., 23., 27. Febr., 2. März 1909 je 1 ccm des Serums der Katze 28 subkutan. Vom 20. Febr. an magert das Tier rapid ab, wird immer schwächer, kann sich in den letzten Tagen kaum erheben und wird am 6. März moribund im Käfig gefunden. In diesem Zustand wird es durch Verbluten getötet und das Serum gewonnen.

Katze 32. Operiert am 24. Mai 1909. Epithelkörperchen beiderseits im oberen Drittel der Schilddrüse sichtbar. Beiderseits werden die oberen zwei Drittel der Schilddrüse entfernt.

25. Febr. Ausgesprochene Tetanie, Zittern, Krämpfe, das Tier rührt sich nicht von der Stelle.

12 Uhr vorm. Injektion von 4 ccm Serum der Katze 30 in Narkose. Weder unmittelbar nach der Injektion, noch am Nachmittag irgendwelche Änderung im Verhalten.

26. Mai. Derselbe Befund.

12 Uhr vorm. Injektion von 6 ccm Serum der Katze 29 in Narkose.

Nachm. Kein Zittern, keine Krämpfe vorhanden. Das Tier, das sich vorm. nicht vom Platze gerührt hat, geht jetzt munter im Käfig herum.

27. Mai. Die Munterkeit hat etwas nachgelassen, schwaches Zittern wieder vorhanden.

12 Uhr vorm. Injektion von 6 ccm Serum der Katze 29 in Narkose.

Nachm. Zittern geschwunden, Tier munter.

28. Mai. Sehr starkes Zittern und klonisch-tonische Krämpfe.

5 Uhr nachm. Injektion von 6 ccm Serum der Katze 29 in Narkose. Eine halbe Stunde danach ist das Tier wieder munter, zeigt keine Krämpfe, kein Zittern.

29. Mai. Tier munter, zeigt keine Krankheitserscheinungen.

30. Mai. Der gleiche Befund.

Nachm. Leichtes Zittern wieder aufgetreten.

31. Mai. Starkes Zittern und schwere Krämpfe.

1. Juni. Der gleiche Befund.

11 Uhr vorm. Injektion von 6 ccm Serum der Katze 30 in Narkose. Kein Nachlass der Erscheinungen.

2. Juni. Starkes Zittern, das Tier rührt sich nicht von der Stelle.

Nachm. Tot im Käfig gefunden.

Die mikroskopische Untersuchung der zurückgelassenen Schilddrüsenreste ergibt die Abwesenheit von Epithelkörperchen.

Die Immunisierung der beiden Katzen 29 und 30 konnte nicht in der gewünschten Weise durchgeführt werden. Das Serum der Katze 27, mit dem ursprünglich die Immunisierung der Katze 29 durchgeführt wurde, ging nach der 7. Injektion aus, und da momentan kein anderes Serum vorrätig war, musste die weitere Immunisierung bis zur Beschaffung frischen Tetanieserums auf ca. 3 Wochen unterbrochen werden. Trotzdem erwies sich das Serum der Katze 29 wirksam. Stets trat nach der Injektion mit demselben ein deutlicher Nachlass oder ein zeitliches Verschwinden in den Erscheinungen ein, ein Verhalten, das ich bei spontanem Ablaufe der Tetanie trotz zahlreicher Beobachtungen nie gesehen hatte. Freilich traten nach relativ kurzer Zeit die Erscheinungen wieder auf und führten schliesslich zum Tode, ohne dass ich dieselben zuletzt durch eine weitere Injektion beeinflussen konnte, da ich dieses Serum bereits verbraucht hatte.

Die Immunisierung der Katze 30 fiel bei weitem unbefriedigender aus. Nach neun Injektionen ging das Tier bereits zugrunde und, um das Serum überhaupt noch zu retten, wurde das Tier in moribundem Zustande verblutet. Tatsächlich zeigte sich dieses Serum vollständig wirkungslos. Nach der ersten, mit demselben an Katze 32 vorgenommenen, Injektion blieb jede Wirkung aus. Dies war auch der Grund, weshalb ich für die weiteren Injektionen das Serum der Katze 29 verwendete. Als dann dieses verbraucht war, und ich daher zu dem Serum der Katze 30 zurückkehren musste, wurde abermals jede Wirkung vermisst.

Das Serum der Katze 29 zeigte aber eine deutliche Wirkung, und wenn auch durch dasselbe die Tetanieerscheinungen bei Katze 32 nicht dauernd beseitigt wurden, so war doch eine geradezu in die Augen springende vorübergehende günstige Beeinflussung nachweisbar. Freilich musste noch entschieden werden, ob dieselbe vielleicht auf die Narkose bei der Injektion und nicht auf die Injektion selbst zu beziehen war und ferner, wenn das Serum selbst diesen Effekt hatte, ob nicht auch ein normales Serum dieselben Eigenschaften besitze. Diese beiden Eventualitäten schienen nicht sehr wahrscheinlich, zumal gerade nur nach den Injektionen mit Serum der Katze 29 und nicht mit Serum der Katze 30 ein Nachlass der Erscheinungen eintrat. Dennoch hielt ich es für notwendig, durch direkte Versuche diese beiden möglichen Einwände zu entkräften.

Um den ersten Einwand zu widerlegen, erzeugte ich bei einem

Tiere durch Epithelkörperchenexstirpation eine Tetanie und narkotisierte dasselbe mehrere Tage hindurch einigemal bis zur vollen Reflexlosigkeit. Die Narkose hatte absolut keinen Einfluss auf den Verlauf der Erscheinungen. Diese traten stets sofort nach dem Erwachen des Tieres aus der Narkose in ihrer früheren Intensität wieder auf, und das Tier erlag, wie ein unbehandeltes, sogar nach relativ kurzer Zeit (2 Tage) der Tetanie. Um aber den erwähnten Einwand überhaupt zu beseitigen, narkotisierte ich in den weiteren Versuchen die zu injizierenden Tiere überhaupt nicht.

Was den zweiten Einwand betrifft, so werde ich auf denselben noch zurückkommen und will vorläufig in der Anführung meiner Versuche fortfahren.

Katze 34. Operiert am 1. Okt. 1909. Epithelkörperchen beiderseits im oberen Drittel der Schilddrüse sichtbar. Beiderseits werden die oberen zwei Drittel der Schilddrüse entfernt.

2. Okt. Das Tier hockt auf einer Stelle, kein Zittern, keine Krämpfe vorhanden.

3., 4., 5., 6., 7. Okt. Derselbe Befund.

8. Okt. Starkes Zittern am ganzen Körper, Krämpfe.

Das Tier wird durch Verbluten getötet und das Serum gewonnen.

Katze 35. Operiert am 15. Okt. 1909. Epithelkörperchen nicht sichtbar. Entfernt werden beiderseits die oberen zwei Drittel der Schilddrüse.

16. Okt. Schwere allgemeine Krämpfe.

Das Tier wird durch Verbluten getötet und das Serum gewonnen.

Katze 36. Operiert am 7. Dez. 1909. Epithelkörperchen beiderseits im oberen Drittel der Schilddrüse sichtbar. Entfernt werden beiderseits die oberen zwei Drittel der Schilddrüse.

8. Dez. Keine Tetanie.

9. Dez. Schwere allgemeine Krämpfe.

Das Tier wird durch Verbluten getötet und das Serum gewonnen.

Katze 37 erhält am 18., 21., 25., 28. Okt., 2., 5. 8., 11., 15., 18. Nov. je 1 ccm Serum der Katze 34, am 21., 25., 29. Nov., 2., 6., 9., 13., 16., 20., 24. Dez. je 1 ccm Serum der Katze 35 und am 27., 30. Dez. 1909, 2. Jan. 1910 je 1 ccm Serum der Katze 36 subkutan. In der letzten Zeit magert das Tier ab, ist aber vollkommen munter und normal und wird am 7. Jan. durch Verbluten getötet und das Serum gewonnen.

Katze 38 erhält am 18., 21., 25., 28. Okt., 2., 5., 8., 11., 15., 18., 21., 25., 29. Nov., 2., 6., 9., 13., 16., 20., 24. Dez. 1909 je 1 ccm Serum der Katze 35, am 27., 30. Dez. 1909, 2., 7. Jan. 1910 je 1 ccm Serum der Katze 36 subkutan. Das Tier zeigt keinerlei Erscheinungen, ist vollständig normal und munter, auch nicht abgemagert und wird am 11. Jan. 1910 durch Verbluten getötet, das Serum gewonnen.

Katze 42. Operiert am 13. Jan. 1910. Epithelkörperchen nicht sichtbar. Entfernt werden beiderseits die oberen zwei Drittel der Schilddrüse.

14., 15., 16. Jan. keine Erscheinungen, nur dass das Tier zusammengekauert dasitzt und sich nicht rührt.

17. Jan. Zittern am ganzen Körper, Krämpfe und tonische Starre der hinteren Extremitäten.

12 Uhr mittags. Injektion von 6 ccm Serum der Katze 38.

5 Uhr nachm. Das Tier munter, läuft im Käfig herum, zeigt keine Krämpfe, keine Starre der Extremitäten, kein Zittern.

18. Jan. Zittern am ganzen Körper, tonische Starre der vorderen Extremitäten.

10 Uhr vorm. Injektion von 6 ccm Serum der Katze 38.

Nach der Injektion stellt sich das Tier, das früher zusammengekauert dasass, auf. Das Zittern und die Starre der Extremitäten sind verschwunden.

Nachm. ist wieder leichtes Zittern vorhanden, das Tier aber munter, zeigt Interesse für die Umgebung.

5 Uhr nachm. Injektion von 8 ccm Serum der Katze 37.

19. Jan. Tier munter, frisst mit Appetit, zeigt aber leichtes Zittern.

11 Uhr vorm. Injektion von 9 ccm Serum der Katze 37.

5 Uhr nachm. Das Zittern verschwunden, das Tier aber weniger munter, sitzt zusammengekauert.

20. Jan. Tier vollständig normal und munter, läuft herum, frisst mit Appetit, zeigt kein Zittern, überhaupt nicht die geringsten Krankheitserscheinungen.

So bleibt das Tier bis zum 5. Febr.

6. Febr. Mitten im besten Wohlbefinden zeigen sich leichte Lähmungserscheinungen an den Extremitäten, der Kopf sinkt beim Sitzen auf die Unterlage, das Tier fällt auf die Seite. Kein Zittern, keine Krämpfe. Am Nachmittag liegt das Tier auf einer Seite, kann sich nicht erheben.

7. Febr. Früh tot gefunden.

Die Sektion ergibt nichts Besonderes, die mikroskopische Untersuchung der zurückgelassenen Schilddrüsenreste zeigt Abwesenheit von Epithelkörperchen.

Wenn auch die Lebensdauer dieses Tieres nicht grösser war als die eines unbehandelten, so war doch eine deutliche Beeinflussung, und zwar nach den ersten Injektionen mit dem Serum der Katze 38 eine vorübergehende, dann aber nach den Injektionen mit dem Serum der Katze 37 eine dauernde, nachweisbar. Ja man kann sogar behaupten, dass eine vollständige Heilung eingetreten war, denn das Tier zeigte weiter absolut keine Krankheitserscheinungen, die sonst bei unbehandelten Tieren nie verschwinden, so dass dieselben, auch wenn die Tetanie viel länger verläuft, während der ganzen Zeit einen schwer kranken Eindruck machen. Die zum Schlusse eingetretenen Erscheinungen, die nach kurzer Zeit zum Tode führten, stehen gewiss nicht mit der Epithelkörperchenentfernung im Zusammenhang, sondern dürften auf eine zu dieser Zeit im Stalle,

wohin das Tier gebracht worden war, ausgebrochene Epidemie zurückzuführen sein, da zu derselben Zeit fast alle in diesem Stalle befindlichen, auch nicht operierten, Katzen unter ganz gleichen Erscheinungen erkrankten und zugrunde gingen.

Katze 43. Operiert am 1. Febr. 1910. Rechts Epithelkörperchen im oberen Drittel, links in der Mitte der Schilddrüse sichtbar. Entfernt wurden beiderseits die oberen zwei Drittel der Schilddrüse.

2. Febr. vorm. Keine Erscheinungen.

2. Febr. nachm. Zittern am ganzen Körper und schwere Krämpfe.

5 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 38.

Abends keine Krämpfe, kein Zittern.

3. Febr. Starke tonisch-klonische Krämpfe, das Tier liegt auf einer Seite.

11 Uhr vorm. Injektion von 12 ccm Serum der Katze 38.

Nach derselben Krämpfe verschwunden. Das Tier geht im Käfig herum, putzt sich das Gesicht mit den Vorderpfoten.

Nachm. Wieder schwere Krämpfe vorhanden.

5 Uhr nachm. Injektion von 11 ccm Serum der Katze 38.

4. Febr. Leichtes Zittern, keine Krämpfe.

11 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 38.

Nachm. Starke Krämpfe.

5 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 38.

Nach der Injektion kein deutlicher Nachlass der Erscheinungen.

5. Febr. Das Tier sehr matt, liegt auf der Seite, kann sich nicht aufrichten, zeigt allgemeines Zittern und von Zeit zu Zeit schwere tonisch-klonische Krämpfe.

11 Uhr vorm. Injektion von 6 ccm Serum der Katze 38.

Nach der Injektion keine Veränderung.

Nachm. Starke Krämpfe, das Tier liegt auf der Seite, reagiert kaum.

5 Uhr nachm. Injektion von 6 ccm Serum der Katze 38.

6. Febr. Das Tier liegt auf der Seite, reagiert nicht. Von Zeit zu Zeit treten heftige Streckkrämpfe der Extremitäten und des Rumpfes auf.

Nachmittag wird das Tier im Käfig tot gefunden.

Das in diesem Versuche verwendete Serum der Katze 38 zeigte nur bei den ersten Injektionen eine Wirkung, erwies sich aber bei den späteren vollkommen wirkungslos. Die Immunisierung dieser Katze war offenbar nicht in der gewünschten Weise gelungen. Dies zeigte sich auch schon bei den Injektionen an Katze 42, bei der dieses Serum auch nur eine vorübergehende Wirkung zeigte. Erst nach Injektion mit Serum der Katze 37 wurde dieses Tier geheilt. Für eine ungenügende Immunisierung der Katze 38 sprach auch der Umstand, dass dieses Tier während des Immunisierungsverfahrens

nicht abmagerte, im Gegenteil an Gewicht zunahm, während die übrigen gut immunisierten Tiere, wie dies auch bei anderen Immunisierungsversuchen beobachtet wird, eine deutliche Abmagerung zeigten.

Katze 39. Operiert am 21. Nov. 1909. Epithelkörperchen nicht sichtbar. Entfernt wurden beiderseits die oberen zwei Drittel der Schilddrüse.

22. Nov. Keine Erscheinungen.

23. Nov. Leichtes Zittern am ganzen Körper.

24. Nov. Schwere allgemeine Krämpfe.

Das Tier wird durch Verbluten getötet und das Serum gewonnen.

Katze 40 erhält am 29. Nov., 2., 6., 9., 13., 16., 20., 24., 27., 30. Dez. 1909, 2., 7., 11., 14., 17., 20., 24., 28. Jan., 1., 4., 8. Febr. 1910 je 1 ccm Serum der Katze 39 subkutan.

Das Tier vollkommen munter, nur in der letzten Zeit stark abgemagert wird am 11. Febr. durch Verbluten getötet und das Serum gewonnen.

Katze 41 erhält am 13., 16., 20., 24., 27., 30. Dez. 1909, 2., 7., 11., 14., 17., 20., 24., 28. Jan., 1., 3., 8., 11. Febr. 1910 je 1 ccm Serum der Katze 36 subkutan.

Das Tier vollkommen normal und munter, nur in der letzten Zeit stark abgemagert, wird am 15. Febr. durch Verbluten getötet und das Serum gewonnen.

Katze 44. Operiert am 25. Februar 1910. Epithelkörperchen nicht sichtbar. Entfernt wurden beiderseits die oberen zwei Drittel der Schilddrüse.

26. Febr. Keine Erscheinungen.

Nachm. Zittern in den Extremitäten, tonische Starre derselben. Das Tier versucht mit den Vorderpfoten sich die Schnauze zu putzen, kann aber mit der Pfote nicht zum Munde gelangen, da es die tonisch gestreckte Extremität im Ellbogen nicht beugen kann. Das Tier versucht zu gehen; beim Versuche, die Extremitäten vom Boden zu erheben, tritt starkes Schütteln in denselben ein.

5 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 40.

27. Febr. Extremitäten in tonischer Starre. Das Tier steht wie auf Stelzen. Zittern in den Extremitäten.

10 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 40.

Nachm. Starre der Extremitäten geschwunden, das Tier geht herum, beim Abheben der Extremitäten vom Boden leichtes Zittern derselben wahrnehmbar.

5 Uhr nachm. Injektion von 8 ccm Serum der Katze 40.

7 Uhr abends. Tier munter, ist bereits imstande, sich mit den Vorderpfoten die Schnauze zu putzen.

28. Febr. Wieder leichtes Zittern und leichte tonische Starre der Extremitäten aufgetreten.

9 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 40.

Nachm. Hier und da leichtes Zittern in einer hinteren Extremität angedeutet, Starre der Extremitäten geschwunden, das Tier läuft munter im Käfig herum, frisst zum ersten Male mit Appetit.

4 Uhr nachm. Injektion von 8 ccm Serum der Katze 40.

1. März. Immer noch Zittern in einer hinteren Extremität angedeutet.
1 Uhr nachm. Injektion von 4 ccm Serum der Katze 41.
5 Uhr nachm. Zittern ganz geschwunden, Katze frisst mit Appetit.
6 Uhr nachm. Wieder leichtes Zittern in einer hinteren Extremität.
6 Uhr nachm. Injektion von 5 ccm Serum der Katze 41.
2. März. Kein Zittern vorhanden, Tier munterer.
3. März. Zittern angedeutet, Katze matt, wird durch die Sonde mit Milch gefüttert.
11 Uhr vorm. Injektion von 5 ccm Serum der Katze 41.
4. März. Zittern verschwunden, Katze noch matt, wird nochmals mit Sonde gefüttert.
5. März. Tier viel munterer und kräftiger, kein Zittern.
6. März. Der gleiche Befund.
7. März. Katze vollständig munter und normal, läuft im Käfig herum, frisst sehr viel, zeigt kein Zittern.
So bleibt das Tier vollkommen gesund und wird am 30. März bei vollständigem Wohlbefinden durch Verbluten getötet.
Bei der mikroskopischen Untersuchung der zurückgelassenen Schilddrüsenreste keine Epithelkörperchen nachweisbar.
- Katze 45.** Operiert am 15. März 1910. Epithelkörperchen nicht sichtbar. Entfernt wurden beiderseits die zwei oberen Drittel der Schilddrüse.
16. März. Keine Erscheinungen.
17. März. Zittern in allen Extremitäten, tonische Starre derselben und der Halsmuskulatur.
12 Uhr mitt. Injektion von 5 ccm Serum der Katze 41.
Nachm. So ziemlich derselbe Befund.
5 Uhr nachm. Injektion von 8 ccm Serum der Katze 41.
18. März. Tier etwas munterer, sonst keine wesentliche Veränderung.
11 Uhr vorm. Injektion von 5 ccm Serum der Katze 41.
Die Erscheinungen haben nachgelassen, Tier munterer.
5 Uhr nachm. Injektion von 4 ccm Serum der Katze 41.
19. März. Tier viel munterer, frisst mit Appetit, die tonische Starre vollständig geschwunden. Hier und da leicht angedeutetes Zittern in den Extremitäten.
12 Uhr mitt. Injektion von 5 ccm Serum der Katze 41.
Nachm. Tier vollständig munter, läuft im Käfig herum, hier und da leichtes Zittern in den Hinterbeinen.
5 Uhr nachm. Injektion von 4 ccm Serum der Katze 41.
20. März. Tier vollständig normal und munter, zeigt nicht die geringste Krankheitserscheinung und bleibt so bis zum 25. April. An diesem Tage wird es durch Verblutung getötet, das Serum gewonnen.
Die mikroskopische Untersuchung der zurückgelassenen Schilddrüsenreste lässt Epithelkörperchenreste vermissen.

Über die beiden letzten Versuche (Katze 44 und 45) ist nicht viel zu sagen. In beiden Fällen gelang es durch Injektion von Immunserum die Tetanieerscheinungen zunächst vorübergehend, dann dauernd zu beseitigen.

Überblickt man diese Versuchsreihe, so konstatiert man in allen Fällen einen günstigen Einfluss der Seruminjektionen, der anfangs immer ein vorübergehender ist, indem die Tetaniesymptome nachlassen oder verschwinden, um aber nach wenigen Stunden wieder aufzutreten, dann aber in drei von fünf Fällen ein dauernder wird, so dass diese drei Tiere als völlig geheilt angesehen werden müssen. Die Lebensdauer derselben überschritt zwar nicht die unbehandelten Tiere, sie betrug bei Katze 42 bloss 24, bei Katze 44 bloss 33 und bei Katze 45 bloss 41 Tage, allein erstens wurden die zwei letzten Tiere bei bestem Wohlbefinden aus anderen Gründen getötet und hätten, da sie ganz wohl waren, weitergelebt, während die Katze 42 an einer interkurrenten Krankheit zugrunde ging; zweitens aber ist die Lebensdauer unbehandelten Tiere nur ein langsames Hinsiechen bei stets vorhandenen Tetaniesymptomen, während diese Tiere sich des besten Wohls erfreuten und sich durch nichts von normalen unterschieden.

Noch deutlicher tritt der günstige Einfluss in Erscheinung, wenn man das injizierte Serum berücksichtigt. Die Sera der Katze 29, 37, 40, 41 waren offenbar hochwertige Immunsera, und dementsprechend wurden die mit denselben behandelten Katzen 42, 44, 45 dauernd geheilt. Die mit dem Serum der Katze 29 behandelte Katze 32 war ebenfalls auf dem besten Wege zur Heilung, indem die Erscheinungen immer deutlicher sistierten. Da ging aber dieses Serum aus, und es musste zum Serum der Katze 30 gegriffen werden, das einem moribunden Immuntiere entnommen worden war und sich schon bei der ersten Injektion an dieser Katze als völlig wirkungslos gezeigt hatte. Mit diesem Serum waren aber die wieder aufgetretenen Tetaniesymptome nicht mehr zu bannen und führten schliesslich zum Tode des Tieres. Ganz ähnlich, wenn auch nicht so vollkommen wirkungslos erwies sich das Serum der Katze 38, die schon äusserlich nicht den Eindruck eines gut immunisierten Tieres machte, indem sie nicht abgemagert war. Mit diesem Serum liessen sich bei Katze 42 die Erscheinungen der Tetanie nur vorübergehend beseitigen und schwanden erst dauernd, als ein anderes Immunserum angewendet wurde. Bei Katze 43, die nur mit diesem Serum be-

handelt wurde, konnte überhaupt kein dauernder Effekt erzielt werden.

Nach allem steht also die heilende Wirkung solcher Immunsera über jedem Zweifel, und es war nur noch die Frage zu entscheiden, ob diese Wirkung dem Serum als solchen und nicht den in ihm etwa enthaltenen Antikörpern zukommt. Wenn auch die Tatsache, dass nicht alle verwendeten Sera die erhoffte Wirkung hatten, schon direkt gegen letztere Annahme sprach, so schienen doch eigene Kontrollversuche in dieser Richtung geboten. Es wurden daher folgende fünf Versuche angestellt; vier davon fielen gleichsinnig aus und zwar:

Katze 59. Normales Tier, wird am 29. April 1910 durch Verbluten aus der Karotis getötet, das Serum gewonnen.

Katze 60. Operiert am 3. Mai 1910. Beiderseits Epithelkörperchen in der Mitte der Schilddrüsen sichtbar. Entfernt werden beiderseits die oberen zwei Drittel der Schilddrüse.

4. Mai. Schwere allgemeine Krämpfe und Zittern.

11 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 59.

Nachm. Das Tier kaum munterer, starkes Zittern vorhanden.

5 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 59.

5. Mai. Schwere allgemeine Krämpfe und Zittern.

11 Uhr vorm. Injektion von 6 ccm Serum der Katze 59. Während der Injektion tritt starker allgemeiner Tetanus ein. Nach der Injektion wiederholen sich einigemal diese starken allgemeinen Streckkrämpfe. In einem solchen Anfälle erfolgt exitus.

Katze 65. Normales Tier, am 6. Mai 1910 durch Verbluten aus der Karotis getötet, Serum gewonnen.

Katze 66. Operiert am 17. Mai 1910. Beiderseits Epithelkörperchen im oberen Drittel der Schilddrüse sichtbar. Entfernt wurden beiderseits die oberen zwei Drittel der Schilddrüse.

18. Mai vorm. Keine Erscheinungen.

Nachm. Das Tier liegt auf der Seite, zeigt erschwerte und beschleunigte Respiration, starkes Zittern und schwere allgemeine Krämpfe.

5 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 65. Nach der Injektion keine Änderung des Zustandes.

19. Mai. Starkes Zittern, tonische Starre der vorderen Extremitäten.

11 Uhr vorm. Injektion von 11 ccm Serum der Katze 65.

Nachm. Dieselben Erscheinungen.

5 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 65.

20. Mai. Keine Änderung.

1 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 65.

Nachm. Dieselben Erscheinungen.

5 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 65.

21. Mai. Kein Nachlassen der Erscheinungen.

11 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 65.

22. Mai. Starkes Zittern, Tier hockt immer noch auf einer Stelle.

23. Mai. Zittern etwas nachgelassen, sonst derselbe Befund.

23. Mai nachm. Zittern wieder stärker.

24. Mai. Starkes Zittern, sonst der gleiche Befund.

11 Uhr vorm. Injektion von 8 ccm Serum der Katze 65.

25. Mai. Starkes Zittern, das Tier wird mittelst Sonde gefüttert.

26. Mai. Starkes Zittern, Tier sehr matt, kann sich kaum aufrichten.

27. Mai. Früh tot gefunden.

Katze 67. Normales Tier, am 18. Mai 1910 durch Verbluten aus der Karotis getötet, Serum gewonnen.

Katze 68. Operiert am 18. Mai 1910. Rechts Epithelkörperchen im unteren Drittel, links in der Mitte der Schilddrüse sichtbar. Entfernt wurde rechts die ganze Schilddrüse, links das mittlere Drittel.

19. Mai. Keine Erscheinungen.

20. Mai. Das Tier liegt auf der Seite, zeigt starkes Zittern und schwere allgemeine Krämpfe.

11 Uhr vorm. Injektion von 11 ccm Serum der Katze 67.

Nachm. Zittern vielleicht etwas schwächer, das Tier hockt auf einer Stelle.

5 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 67.

21. Mai. Dieselben Erscheinungen.

11 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 67.

22. Mai. Zittern etwas schwächer.

23. Mai. Zittern wieder stärker.

24. Mai. Zittern wieder nachgelassen.

25. Mai. Derselbe Befund.

26. Mai. Zittern wieder viel stärker.

11 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 67.

Nachm. Keine Änderung, das Tier wird mittelst Schlundsonde gefüttert, ist sehr matt.

5 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 67.

27. Mai. Erscheinungen unverändert, das Tier wird abermals mittelst Schlundsonde gefüttert.

11 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 67.

Nachm. Keine Änderung.

5 Uhr nachm. Injektion von 8 ccm Serum der Katze 67.

28. Mai früh im Anfall Tod.

Katze 69. Normales Tier, am 25. Mai 1910 durch Verbluten aus der Karotis getötet, Serum gewonnen.

Katze 70. Operiert am 25. Mai 1910. Rechts Epithelkörperchen in der Mitte, links im oberen Drittel der Schilddrüse sichtbar. Entfernt wurden rechts das mittlere, links die oberen zwei Drittel der Schilddrüse.

26. Mai. Das Tier liegt auf der Seite, hat beschleunigte und erschwerte Respiration, schwere allgemeine Krämpfe und Zittern.

11 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 69.

Nachm. Zittern sehr stark, Lähmung der hinteren Extremitäten.

5 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 69.

27. Mai. Dieselben Erscheinungen.

11 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 69.

Nachm. Keine Veränderung.

5 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 69.

28. und 29. Mai. Dieselben Erscheinungen.

30. Mai. Die Erscheinungen die gleichen, nur liegt das Tier auf der Seite, kann sich nicht erholen, ist sehr matt. Es wird mittelst Schlundsonde gefüttert.

11 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 69.

1. Juni. Zittern gleich, Mattigkeit zugenommen, tonische Starre der vorderen Extremitäten. Das Tier wird abermals mittelst Schlundsonde gefüttert.

2. Juni. Derselbe Befund.

3. Juni. vorm. Derselbe Befund. Das Tier wird gefüttert.

Nachmittag wird das Tier im Käfig tot gefunden.

Aus diesen vier Versuchen geht demnach hervor, dass weder dem Serum als solchem eine wesentliche Beeinflussung der Tetanie zukommt, noch dass das normale Serum jene Gegenkörper enthält, die in den Immunisierungsversuchen die Tetanieerscheinungen zu beseitigen imstande waren. Unter den fünf, mit Serum von normalen Tieren unternommenen Versuchen fielen aber nicht alle in der gleichen Weise aus. Ein Versuch, den ich jetzt anführen will, ergab ein anderes Resultat.

Katze 63. Normales Tier, am 4. Mai 1910 durch Verbluten aus der Karotis getötet, Serum gewonnen.

Katze 64. Operiert am 6. Mai 1910. Rechts Epithelkörperchen in der Mitte, links im oberen Drittel der Schilddrüse sichtbar. Entfernt wurden rechts das mittlere, links die oberen zwei Drittel der Schilddrüse.

7. Mai vorm. Keine Erscheinungen.

Nachm. Starke allgemeine Krämpfe und Zittern.

5 Uhr nachm. Injektion von 12 ccm Serum der Katze 63.

8. Mai. Zittern wesentlich nachgelassen, Tier etwas munterer, frisst mit Appetit.

11 Uhr vorm. Injektion von 12 ccm Serum der Katze 63.

Nachm. Zustand weiter gebessert, leichtes Zittern noch immer vorhanden,

5 Uhr nachm. Injektion von 9 ccm Serum der Katze 63.

9. Mai. Tier vollständig munter und normal, hat gar keine Erscheinungen frisst mit Appetit.

10., 11. Mai. Tier vollständig normal.

12. Mai. Tier weniger munter, hat aufgehört zu fressen, zeigt aber kein Zittern.

13. Mai vorm. Derselbe Befund.

Nachm. Tier hockt zusammengekauert, zeigt sehr starkes Zittern.

5 Uhr nachm. Injektion von 9 ccm Serum der Katze 63.

14. Mai. Sehr starkes Zittern vorhanden.

11 Uhr vorm. Injektion von 9 ccm Serum der Katze 63. Nach der Injektion Tier munter, Zittern verschwunden, das Tier frisst mit Appetit.

Nachm. Wieder leichtes Zittern aufgetreten.

5 Uhr nachm. Injektion von 9 ccm Serum der Katze 63.

15. Mai. Zittern vollständig geschwunden, Tier munter.

16. Mai. Tier vollständig normal, bleibt so bis zum 28. Mai, an welchem Tage es bei bestem Wohlbefinden durch Verbluten getötet wird.

Es gelingt demnach, wie dieser Versuch zeigt, auch durch Injektionen von normalem Serum unter Umständen die Tetanie dauernd zu beseitigen. Freilich unterscheidet sich das Verhalten des Tieres in diesem Falle von jenem, das wir bei den Versuchen mit Immuns serum zu sehen gewohnt waren. Wenn man von den vorübergehenden kurzdauernden Besserungen in den Erscheinungen und im Befinden der Tiere, wie sie nach den ersten Injektionen auftraten, ab sieht, kam es in den Versuchen mit Immuns serum schliesslich zu einer dauernden Heilung, d. h. sobald die Krankheitserscheinungen vollständig geschwunden waren und die Tiere, worauf ich das Hauptgewicht legen möchte, nicht mehr einen schwer kranken, sondern einen völlig normalen Eindruck machten, kehrten die Krämpfe, das Zittern und die Störungen im Allgemeinbefinden nicht wieder. Anders in dem letzten Versuche. Hier wurde zunächst genau so wie in den früheren Versuchen eine vollkommene Heilung erzielt; allein diese war keine dauernde, sie währte nur drei Tage. Nach dieser Zeit kehrten sämtliche Erscheinungen in der früheren Intensität zurück, um erst nach weiteren wiederholten Injektionen, und diesmal dauernd zu verschwinden.

Um es also kurz auszudrücken, besteht der Unterschied zwischen den Versuchen mit Immuns serum und dem einen Versuche mit Normal serum darin, dass in jenen nach einer gewissen Zahl von Injektionen eine dauernde, in diesem zunächst eine rasch vorübergehende und erst dann nach noch weiteren Injektionen eine dauernde Heilung erzielt wurde. Dieser Unterschied scheint dafür zu sprechen, dass in den Immuns eris grössere Mengen von dem Gegengift enthalten

sind, als in einem normalen Serum, wenn auch letzteres unter Umständen eine gewisse Menge solcher Stoffe enthält.

Ich glaube, dass diesem Unterschiede eine grosse Bedeutung zukommt und derselbe nicht unterschätzt oder gar vernachlässigt werden darf, zumal gerade dieses Verhalten — das Eintreten eines Rückfalles nach bereits erfolgter Heilung — sich in weiteren analogen, später anzuführenden Versuchen immer wieder gezeigt hat.

Der positive Ausfall des letzt angeführten Versuches mit Normalserum könnte bei der ersten Betrachtung geeignet erscheinen, die Bedeutung der Immunserumversuche abzuschwächen oder gar in Frage zu stellen. Man könnte mit der Möglichkeit rechnen, dass man zur Gewinnung des vermeintlichen Immunserums zufällig gerade solche Tiere gewählt hätte, die schon von vornherein, wie Katze 63, in ihrem Serum Gegenkörper gegen das Tetaniegift enthielten und diese nicht erst durch die längere Zeit durchgeführten Injektionen von kleinen Mengen Tetanieserums erzeugt wurden oder erzeugt werden mussten, diese vermeintliche Immunisierung des Tieres also durch die Injektionen nicht stattgefunden hatte, sondern vor denselben bereits eine Immunität vorhanden war.

Gegen diesen Einwand, der meinen Versuchen gemacht werden könnte, sprechen aber zwei Momente. Erstens der schon hervor gehobene Unterschied in der Wirksamkeit von wirksamem Normalserum und von Immunserum, zweitens noch der Prozentsatz der Erfolge, der bei den Versuchen mit Immunserum ein viel höherer ist, als bei denen mit Normalserum. Bei ersteren erhielt ich in drei von fünf Fällen, also in 60% der Fälle ein positives Resultat, und der Prozentsatz wird noch günstiger, wenn man die einzelnen Fälle näher betrachtet, da dann von den negativen Fällen der eine oder der andere ausgeschaltet werden muss; bei letzteren erhielt ich nur in einem einzigen von fünf Fällen, also bloss in 20% der Fälle ein positives Resultat.

Betrachtet man letzteren Prozentsatz, so fällt sofort seine absolute Übereinstimmung mit jenem auf, in dem nach totaler Epithelkörperchenexstirpation Tetanieerscheinungen ausblieben. Dieser Umstand legt den Gedanken nahe, ob nicht hier ein innerer Zusammenhang besteht, d. h. ob wir nicht in der Untersuchung normaler Sera die Erklärung für das Ausbleiben jeglicher Erscheinungen nach totaler Epithelkörperchenexstirpation bei manchen Tieren, trotz der an-

erkannten Lebenswichtigkeit dieser Organe, gefunden haben. Dies ist um so wahrscheinlicher, als der schon erwähnte Versuch Blums vorliegt, in dem er an einem Serum eines Hundes, der nach Epithelkörperchenexstirpation frei von Erscheinungen geblieben war, immunisierende Eigenschaften gegen das Tetaniegift nachgewiesen hatte. Dieser Versuch zeigt noch insofern eine Übereinstimmung mit meinen Versuchen mit Normalserum, als die mit diesem Serum bewirkte Heilung, genau wie in meinen Versuchen zunächst eine bloss vorübergehende war.

Zur Sicherung dieser Anschauung habe ich einen gleichen Versuch unternommen.

Katze 53. Operiert am 1. März 1910. Epithelkörperchen nicht sichtbar. Entfernt wurden beiderseits die zwei oberen Drittel der Schilddrüse.

2. März. Keine Erscheinungen.

3. März. Tier vollständig normal und munter.

So bleibt das Tier ohne die geringsten Erscheinungen zu zeigen, bis zum 15. März am Leben und wird an diesem Tage durch Verbluten aus der Karotis getötet, das Serum gewonnen.

Katze 55. Operiert am 19. März 1910. Epithelkörperchen nicht sichtbar. Entfernt wurde rechts die ganze Schilddrüse, links die oberen zwei Drittel derselben.

20. März. Keine Erscheinungen.

21. März. Tier vollständig normal und munter.

So bleibt das Tier bis zum 30. März und wird an diesem Tage durch Verbluten aus der Karotis getötet, das Serum gewonnen.

In beiden Fällen ergibt die mikroskopische Untersuchung der zurückgelassenen Schilddrüsenreste das Fehlen von Epithelkörperchen in denselben.

Katze 58. Operiert am 25. April 1910. Epithelkörperchen beiderseits in der Mitte der Schilddrüsen sichtbar. Entfernt wurden beiderseits die oberen zwei Drittel der Schilddrüsen.

26. April. Keine Erscheinungen.

27. April. Schwere allgemeine Krämpfe und starkes Zittern.

11 Uhr vorm. Injektion von 5 ccm Serum der Katze 55.

Unmittelbar nach der Injektion deutliches Nachlassen der Erscheinungen.

Nachm. Kaum merkbares Zittern vorhanden, keine Krämpfe.

5 Uhr nachm. Injektion von 6 ccm Serum der Katze 55.

Während der Injektion allgemeiner Tetanus, nach derselben fast keine Erscheinungen.

28. April. Starke Krämpfe und allgemeines Zittern vorhanden.

10 Uhr vorm. Injektion von 5 ccm Serum der Katze 55.

Nachm. Zittern und Krämpfe vorhanden, aber etwas schwächer.

5 Uhr nachm. Injektion von 5 ccm Serum der Katze 55.

29. April. Zittern noch immer vorhanden, Tier entschieden munterer.
 12 Uhr mitt. Injektion von 6 ccm Serum der Katze 55.
 Nachm. Kein Zittern, keine Krämpfe, Tier munterer.
 5 Uhr nachm. Injektion von 5 ccm Serum der Katze 55.
 Nach der Injektion wird das Tier mittelst Schlundsonde gefüttert.
30. April. Zittern noch vorhanden, Tier aber vollständig munter, geht im Käfig herum, hat volles Interesse für die Umgebung, frisst mit Appetit.
 11 Uhr vorm. Injektion von 5 ccm Serum der Katze 55.
 Nachm. Dieselben Erscheinungen.
 5 Uhr nachm. Injektion von 7 ccm Serum der Katze 53.
1. Mai. Das Tier vollkommen normal und munter, frisst mit Appetit.
 11 Uhr vorm. Injektion von 7 ccm Serum der Katze 53.
 Nachm. Keine Erscheinungen.
2. Mai. Tier vollständig normal.
3. Mai. Tier hockt zusammengekauert, frisst nicht, hat leichtes Zittern.
 Nachm. Tier liegt auf der Seite, zeigt starkes Zittern.
4. Mai vorm. Starkes Zittern und allgemeine Krämpfe.
 Nachm. Zwei Anfälle von allgemeinem Tetanus, im zweiten Anfalle Tod.

Dieser Versuch stimmt also mit jenem Blums vollständig überein. Auch hier wurde mit dem Serum von Tieren, die nach Epithelkörperchenexstirpation ohne Erscheinungen geblieben waren, Heilung der Tetanie und zwar wie im Blum'schen Versuche, nur eine vorübergehende erzielt, und somit sind auch hier in einem solchen Serum Antikörper nachgewiesen. Leider hatte ich nach der zunächst eingetretenen Heilung die ganze Menge der betreffenden Sera verbraucht, und es standen mir keine weiteren Mengen mehr zur Verfügung. Vielleicht wären — und das war nach dem Ausfalle des Versuches mit der Katze 64 resp. mit dem Serum der Katze 63 zu erwarten — durch weitere Injektionen auch die wiederaufgetretenen Erscheinungen zu bannen gewesen, und das Tier wäre dann vielleicht dauernd geheilt worden.

Der Ausfall des Blum'schen und auch meines Versuches liessen die Deutung, die auch Blum gegeben hat, zu, dass die betreffenden Tiere deshalb frei von Tetanie geblieben waren, weil sie sich nach der Epithelkörperchenexstirpation spontan gegen das Tetaniegift immunisiert hatten. Nach meinem Versuche mit dem Serum der Katze 63 ist aber viel eher anzunehmen, dass diese Tiere aus irgendeinem Grunde schon vor der Epithelkörperchenexstirpation bereits immun waren.

Diese Annahme gibt eine ungezwungene Erklärung erstens für die Tatsache, dass nicht alle Tiere nach Epithelkörperchenexstirpation

an Tetanie erkranken, und ferner für die Tatsache, dass Injektion von Serum tetaniekranker Tiere nicht bei allen Tieren Tetanieerscheinungen erzeugen. Die Tiere, bei welchen diese Injektionen erfolglos waren, wären wahrscheinlich auch nach Epithelkörperchenexstirpation nicht an Tetanie erkrankt.

Nur noch ein Moment bleibt in meinen Versuchen einer Aufklärung bedürftig, nämlich das, wieso die Tiere durch die Injektionen mit Immunserum dauernd geheilt wurden. Wenn man annimmt, dass ein solches Serum Gegengifte gegen das Tetaniegift enthält, so sollte man meinen, dass durch dieselben zunächst das im Körper vorhandene Gift unschädlich gemacht wird und die Tetanieerscheinungen schwinden, dann aber, da die Bedingungen für die weitere Giftproduktion noch weiter bestehen, wieder auftreten. Dass sie aber, wie dies tatsächlich der Fall ist, dauernd verschwinden, kann nur auf zweierlei Weise erklärt werden. Entweder hört die weitere Giftproduktion auf, eine Annahme, die nichts Unmögliches an sich hat, da wir ein analoges Verhalten des Organismus unter verschiedenen ähnlichen Verhältnissen kennen, oder aber die Erklärung liegt darin, dass wir durch die Injektionen dem Körper über eine kritische Zeit hinweghelfen und er inzwischen Zeit gefunden hat, sich selbst zu immunisieren. Manche Tierarten, bei denen vielleicht die Giftproduktion eine langsamere oder die Reaktion des Organismus auf das Gift eine raschere ist, könnten vielleicht ohne Nachhilfe selbständig mit dem Gifte fertig werden. Darauf dürfte die oft beobachtete Spontanheilung der Tetanie beruhen. Andere Tierarten hingegen, wie z. B. die Katzen, bei denen eine Spontanheilung nur ganz ausnahmsweise beobachtet wird, würden einer Nachhilfe für die erste Zeit bedürfen, um sich im weiteren Verlaufe dann erst selbständig zu immunisieren.

Zur Entscheidung, welche dieser beiden Möglichkeiten vorliegt, habe ich folgende Versuche unternommen:

Zunächst verwendete ich das Serum eines durch Injektion mit Immunserum geheilten Tetanietieres (Katze 45), dessen Krankengeschichte bereits ausführlich oben angeführt wurde.

Katze 62. Operiert am 29. April 1910. Epithelkörperchen beiderseits in der Mitte der Schilddrüse sichtbar. Entfernt wurden beiderseits die oberen zwei Drittel der Schilddrüsen.

30. April. Tier hockt zusammengekauert, hier und da leichtes Zittern angedeutet.

1. Mai. Ausgesprochene Tetanie, Tier liegt auf der Seite.

11 Uhr vorm. Injektion von 6 ccm Serum der Katze 45. Nach der Injektion erhebt sich das Tier, Zittern nachgelassen.

Nachm. Galoppatmen, Tier liegt auf der Seite, rührt sich kaum, zeigt starkes Zittern.

5 Uhr nachm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 45.

2. Mai. Früh tot im Käfig gefunden.

Katze 51. Operiert am 3. Mai 1910. Epithelkörperchen beiderseits in der Mitte der Schilddrüse sichtbar. Entfernt wurden beiderseits die oberen zwei Drittel der Schilddrüsen.

4. Mai. Keine Erscheinungen. So bleibt das Tier bis zum 13. Mai.

14. Mai. Tier hockt zusammengekauert, hat aufgehört zu fressen.

15. Mai. Leichtes Zittern in den Extremitäten, aber nur angedeutet.

16. Mai. Zittern deutlich vorhanden.

11 Uhr vorm. Injektion von 4 ccm Serum der Katze 45. Während der Injektion allgemeiner Tetanus. Nach derselben Zittern nachgelassen.

Nachm. Zittern wieder stärker geworden.

5 Uhr nachm. Injektion von 3 ccm Serum der Katze 45.

17. Mai. Tier vielleicht etwas munterer, Zittern vorhanden.

11 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 45. Während der Injektion abermals allgemeiner Tetanus, nach derselben Zittern etwas schwächer.

Nachm. Keine wesentliche Besserung vorhanden.

5 Uhr nachm. Injektion von 7 ccm Serum der Katze 45.

18. Mai. Das Tier scheint etwas munterer, zeigt kein Zittern, keine Krämpfe. Versucht man es aber im Käfig herumzutreiben, bekommt es tonische Krämpfe in den vorderen Extremitäten, die in einen allgemeinen Tetanus übergehen.

11 Uhr vorm. Injektion von 4 ccm Serum der Katze 45.

Nachm. zeigt das Tier dasselbe Verhalten wie am Vormittag.

19., 20. Mai. Kein Zittern, bei der leisesten Berührung allgemeiner Tetanus.

21. Mai. Dieselben Erscheinungen.

11 Uhr vorm. Injektion von 8 ccm Serum der Katze 45.

Nachm. Keine Veränderung.

22. Mai. Tot im Käfig gefunden.

In diesen beiden Versuchen, die eigentlich nur einen doppelten Versuch mit einem einzigen Serum darstellen, war ein Gegengift in demselben, also eine Immunisierung des von der Tetanie geheilten Tieres nicht nachweisbar. Die beiden Versuche ergaben ein gleiches Resultat. Ich habe aber deshalb beide angeführt, weil es das einzige mal war, dass ich so viel Serum zur Verfügung hatte, um ein Serum an zwei Tieren ausprobieren zu können. Die Übereinstimmung der Resultate in beiden Versuchen gibt aber meinen übrigen Versuchen eine erhöhte Beweiskraft und schliesst Zufälligkeiten bei denselben aus.

Den nächsten Versuch stellte ich mit dem Serum eines ebenfalls durch Seruminjektionen geheilten Tetanietieres an, das aber nicht

durch Injektionen von Immunserum geheilt worden war, sondern es handelt sich um das Serum jenes einen Tieres, bei dem nach Injektionen mit normalem Serum Heilung der Tetanie eingetreten war (Katze 64).

Katze 71. Operiert am 30. Mai 1910. Rechte Schilddrüse viel kleiner als die linke, rechts Epithelkörperchen am unteren, links am oberen Pole sichtbar. Entfernt wurde rechts die ganze Schilddrüse, links die obere Hälfte.

31. Mai. Starkes allgemeines Zittern und tonische Starre der vorderen Extremitäten.

11 Uhr vorm. Injektion von 10 ccm Serum der Katze 64. Nach der Injektion keine Veränderung.

Nachm. Zittern zugenommen, Respiration erschwert.

5 Uhr nachm. Injektion von 11 ccm Serum der Katze 64. Nach der Injektion Zittern schwächer, Tier entschieden viel munterer, Respiration noch erschwert.

1. Juni. Starkes Zittern und Krämpfe.

11 Uhr vorm. Injektion von 8 ccm Serum der Katze 64.

Nachm. Zittern nachgelassen.

5 Uhr nachm. Injektion von 8 ccm Serum der Katze 64. Nach der Injektion Zittern verschwunden, Tier läuft munter im Käfig herum.

2. Juni. Tier vollständig munter, Zittern wieder vorhanden, aber kaum angedeutet.

11 Uhr vorm. Injektion von 8 ccm Serum der Katze 64.

Nachm. Tier munter, keine Erscheinungen.

3. Juni vorm. Derselbe Befund.

Nachm. Tier hockt wieder zusammengekauert, leichtes Zittern wieder aufgetreten.

5 Uhr nachm. Injektion von 5 ccm Serum der Katze 64.

4. Juni. Zittern viel stärker, beim Ergreifen des Tieres allgemeiner Tetanus.

11 Uhr vorm. Injektion von 7 ccm Serum der Katze 64.

Nachm. Zittern kaum angedeutet.

5 Uhr nachm. Injektion von 7 ccm Serum der Katze 64. Nach der Injektion Zittern verschwunden, Tier munter, geht ruhig im Käfig herum.

5. Juni. Zittern wieder ziemlich stark aufgetreten. Tier hockt zusammengekauert, frisst nicht.

6. Juni. Zittern noch viel stärker, Krämpfe.

7. und 8. Juni. Derselbe Befund, Tier wird gefüttert.

9. Juni. Das Tier liegt auf der Seite, kann sich nicht erheben.

10. Juni. Tot im Käfig gefunden.

Dieser Versuch fiel nicht so negativ aus wie der vorige. Es liess sich in diesem Serum ein Gegenkörper nachweisen, der aber nicht in grosser Menge vorhanden zu sein schien, da zwar zweimal nach den Injektionen ein vollständiges Verschwinden aller Erscheinungen beobachtet wurde, das einmal aber diese Pause nur

24 Stunden, das andremal noch viel kürzer dauerte und das Tier schliesslich doch der Tetanie erlag.

Es wurde demnach in zwei Versuchen einmal ein negatives, einmal ein schwach positives Resultat in bezug auf den Gehalt an Gegengiften gegen das Tetaniegift in mit Serum endgültig von der Tetanie geheilten parathyreopriven Tieren erzielt. Ein Versuch spricht also für die zweitangeführte Erklärungsmöglichkeit einer dauernden Heilung, ein Versuch spricht wenigstens nicht dagegen, da ja vielleicht die Anwesenheit geringer Gegengiftmengen durch das Tierexperiment nicht nachzuweisen ist. Dennoch möchte ich aber vorläufig die Entscheidung in dieser Frage offen lassen und sie eventuellen weiteren Versuchen anheimstellen.

Durch meine Versuche ist also auf dem Umwege durch Erzeugung eines Antikörpers der Nachweis eines bei der Tetanie im Blute kreisenden Giftstoffes, der die Tetanieerscheinungen hervorruft, gelungen und zwar in viel konstanterer Weise, als es mit früheren Methoden möglich war.

Diese Tatsache ist von theoretischer Bedeutung, da sie einen weiteren Anhaltspunkt für die entgiftende Funktion der Epithelkörperchen bildet. Aber auch damit ist die Entgiftungstheorie für die Funktion der Epithelkörperchen noch nicht absolut sicher bewiesen. Denn das Kreisen eines Giftstoffes im Körper bei der Tetanie wäre auch mit der Sekretionstheorie ganz gut vereinbar. Man könnte sich vorstellen, dass bei fehlendem Sekret der Epithelkörperchen der Stoffwechsel in abnorme Bahnen geleitet wird und auf diese Weise Giftstoffe entstehen, die im normalen Stoffwechsel überhaupt nicht vorkommen. Um die Entgiftungstheorie sicher zu beweisen, genügt demnach der Nachweis eines während der Tetanie im Körper vorhandenen Giftstoffes nicht. Man müsste ausserdem noch nachweisen, dass dieser Giftstoff auch normalerweise vorhanden ist, nur dass er eben normalerweise durch die Epithelkörperchen unschädlich gemacht wird. Dieser Nachweis ist aber bisher noch nicht erfolgt. Blum macht zwar diese Annahme und schreibt diesem Gifte einen enterogenen Ursprung zu, auf Grund der von ihm gemachten Beobachtung, dass milchgefütterte Tiere seltener an Tetanie erkranken und die Tetanie bei ihnen keinen so stürmischen Verlauf nimmt wie z. B. bei fleischgefütterten Tieren, und er glaubt, dass dieses Gift normalerweise im Darm durch Einwirkung der Bakterien-

flora des Darmes auf die genossenen Nahrungsstoffe gebildet und von da aus resorbiert wird. Möglich ist diese Annahme, bewiesen aber ist sie auch durch Blum nicht.

Trotz des fehlenden Nachweises bleibt aber kaum eine andere Annahme übrig, als auch unter normalen Umständen die Bildung eines Giftes — ob es enterogenen oder anderen Ursprunges ist, mag dahingestellt bleiben — anzunehmen; denn da für die Epithelkörperchen nur eine sekretorische oder eine entgiftende Funktion möglich ist, für erstere aber kein Anhaltspunkt gewonnen werden konnte, so bleibt per exclusionem nur letztere übrig, für die aber, wenn sie zu Recht bestehen soll, ein zu entgiftender Stoff, ein Gift vorhanden sein müsste.

Um dieses Gift, sowie jedes andere unschädlich zu machen, bleiben dem tierischen Körper, wenn man von der Ausscheidung des Giftes absieht, nur zwei Wege offen. Entweder er verändert das Gift selbst, indem er es durch Oxydation, Paarung usw. in eine andere, und zwar unschädliche Substanz überführt, oder aber er lässt das Gift intakt, neutralisiert es aber durch ein Gegengift, das er selbst produziert, d. h. er wehrt sich gegen das Gift so, wie er sich gegen Toxine, namentlich Bakterientoxine, zu wehren gewohnt ist.

Die gefundenen Tatsachen würden dann in folgender Weise am besten eine ungezwungene Erklärung erfahren: Normalerweise würden die Epithelkörperchen direkt oder indirekt die Aufgabe haben, den Organismus auf die erstere Art zu entgiften. Daher hätte derselbe keine Veranlassung, aber auch keine Möglichkeit, auf das in ihm kreisende Gift mit der Produktion von Gegengift zu antworten. Infolgedessen ist auch in den meisten Fällen von normalem Serum ein solches Gegengift nicht nachweisbar. Dass auch das Gift nicht nachgewiesen werden konnte, hängt vielleicht mit dem Umstande zusammen, dass immer nur minimale Mengen desselben vorhanden sind, die gleich wieder weiter verändert werden.

Nur in einer beschränkten Zahl von normalen Fällen (in meinen Versuchen in 20 %) wählt der Organismus den zweiten Weg der Entgiftung, vielleicht weil ihm der erste, eventuell durch ein allmähliches Nachlassen der Funktion der Epithelkörperchen, nicht offen steht. In diesen Fällen bildet er Antitoxin, das dann auch nachweisbar ist, und diese Fälle sind es offenbar auch, die wegen ihrer bereits vorhandenen Immunisierung nach Exstirpation

der Epithelkörperchen von der Tetanie verschont bleiben. Die anderen Tiere aber erkranken an Tetanie und gehen an derselben zugrunde oder aber, was bei Katzen nur ausnahmsweise geschieht, sie überstehen die Erkrankung, indem sie, wie man annehmen muss, sich nachträglich immunisieren. Wenn man normalen Tieren konstant, wenn auch immer geringe Mengen von Tetanigift durch längere Zeit einverleibt, dann ist doch offenbar immer wieder mehr Gift vorhanden, als die Epithelkörperchen, wenn sie auch normal funktionieren, bewältigen können, und es wird der Organismus gleichsam gezwungen, auch den zweiten Weg der Entgiftung zu betreten und Antitoxin zu bilden. Für diese kleinen Giftmengen reicht diese allmähliche Antitoxinbildung aus. Wenn aber durch Wegnahme der Epithelkörperchen der Organismus seines ersten Entgiftungsmechanismus beraubt wird, dann reicht der zweite für die ganze jetzt vorhandene Giftmenge, wenigstens bei den Katzen, fast nie aus. Die Tiere erliegen der Vergiftung, können aber durch Zufuhr von vorgebildetem Antitoxin gerettet werden.

Meine Versuchsergebnisse können aber auch von praktischer Bedeutung sein, da man aus ihnen eine Anwendung beim Menschen ableiten könnte. Die meisten Formen der Tetanie beim Menschen haben einen gutartigen Charakter; sie heilen spontan aus und dürften kaum eine besondere Beeinflussung erfordern. Bei den schweren und den chronischen Fällen aber, namentlich bei den nach Kropfexstirpationen auftretenden, könnte eine auf dieser Grundlage beruhende Therapie versucht werden.

Vielleicht beruht das Geheimnis der Funktion anderer „Drüsen mit innerer Sekretion“ auf ähnlichen Prinzipien. Jedenfalls bin ich im Begriffe, diesbezügliche Versuche aufzunehmen.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, dem Vorstande des Instituts, Herrn Professor H. E. Hering, für die Förderung der Arbeit, dem Assistenten des Instituts, Herrn Priv. Doc. Rihl, für die werktätige Mithilfe bei den Versuchen meinen besten Dank abzustatten.