

Zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen.

III. Mitteilung.

Der Einfluss der Schilddrüse und der Epithelkörperchen auf den Kreatinin- und Kreatinstoffwechsel.

Von

Yosizo Takahasi.

Aus dem physiologischen Institut der Universität zu Okayama.

(Direktor: Prof. S. Oinuma.)

Eingegangen am 29. Juni 1926.

I. Einleitung.

Die Erforschung des Kreatin- und Kreatininstoffwechsels ist trotz aller Bemühung bis jetzt noch ohne ein klares Ergebnis geblieben.

Wir wissen aber, dass das als Spaltungsprodukt des im intermediären Eiweissabbau entstehenden Arginins vorkommende Kreatin ein regelmässiger Bestandteil des Muskels und sein Anhydrid Kreatinin ein physiologischer Bestandteil des Harns von Menschen und Säugetieren ist.

Betreffend der Ursprung des Kreatins und Kreatinins war man lange der Ansicht, dass das Harnkreatinin aus dem Kreatin der Muskeln und anderer Organe entsteht. Über diese Frage ist man sich aber heute leider nicht einig. Folin fand in seinen Untersuchungen, dass von dem eingenommenen Kreatinin etwa 80 Proz. wieder ausgeschieden werden können, während des eingenommene Kreatin dagegen nicht als Kreatinin in den Harn übergeht, sondern zum Teil im Körper zurückgehalten und zum Teil als solches ausgeschieden wird. Ein intravitale Übergang von Kreatin in Kreatinin wird ebenfalls von Klercker, Melanby und Lefmann gelehrt, während er dagegen von anderen, wie von Gottlieb und Stangassinger, v. Hoogenhuyze und Verploegl angenommen wird.

Die Beziehung zwischen dem Zustand des Muskeltonus und der Höhe der Kreatininausscheidung ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, die zu den widersprechendsten Ergebnissen geführt haben. Nach Hoogenhuyze und Verploegl und anderen verursacht die Muskelarbeit im allgemeinen keine vermehrte Kreatininausscheidung. Dagegen findet eine solche Steigerung, wie Pekelharing und Harkink zeigen, als Folge des Muskeltonus statt.

Über das Verhalten des Kreatins und Kreatinins bei Krankheiten weiss man nur wenig, und die Angaben hierüber sind auch nicht übereinstimmend. Wir finden daher eine Vermehrung der Ausscheidung der genannten Stoffe bei erhöhter Arbeitsleistung und toxischer Steigerung des Stoffwechsels z. B. im Fieber (Skutetzky, Bürger, Meyer), und Verminderung derselben bei degenerativer Herabsetzung des Muskelstoffwechsels wie z. B. bei Dystro-

phia mucosa progressiva, Myotonia atrophica (Bürger), amyotrophischer Lateralsklerose (Meyer) und bei Bettlägerigen (Schaffer).

Was nun den Einfluss der Schilddrüse und der Epithelkörperchen auf den Kreatin- und Kreatininstoffwechsel anbetrifft, so ist er heutzutage noch wenig geklärt. Die Beeinflussung der Kreatin bzw. Kreatininbildung durch Darreichung von Schilddrüsensubstanz ist bei der schon lange bekannten und in zahlreichen Untersuchungen gerade wieder der neuesten Zeit genau festgestellten, direkten, anregenden Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die Zelltätigkeit und den Energiewechsel sowie insbesondere auf den Eiweissstoffwechsel nicht verwunderlich (Horrberger und Mark). Wir wissen ferner aus vielen Beobachtungen, z. B. aus denen von Kottmann, dass Menschen mit Morbus Basedowii eine erhöhte Kreatininausscheidung, vielleicht auch eine Kreatinurie aufweisen. Die Untersuchung von Schenk zeigt auch, dass nach der Thyreoidektomie beim Kaninchen die Ausscheidung des Kreatinins im Harn deutlich herabgesetzt ist.

Was die Beziehung zwischen der Epithelkörperchen und der Kreatin sowie Kreatininausscheidung im Harn anbetrifft, so ist nach der Untersuchung von Burns die Kreatininausscheidung bei den parathyreoidektomierten Tieren vermindert. Nach A. Hunter beantworten solche Tiere die Futterentziehung mit einer übermässiger Kreatininausscheidung bei fallenden Kreatininwerten. Nach Frontali ist die Ausscheidung des Kreatins schon sehr frühzeitig erheblich vermehrt, ebenso die Kreatininausscheidung.

Es ist meine Aufgabe, unter Anwendung der sogenannten dreiecker Operation wie ich in meiner 1. und 2. Mitteilung schon erwähnte, das Verhalten der Kreatin- und Kreatininausscheidung im Harn zu der Schilddrüse und den Epithelkörperchen, die einerseits auf den Eiweiss- und Kohlenhydratstoffwechsel andererseits auf die Muskelarbeit einen sehr wichtigen Einfluss haben, zu studieren. Diese Frage ist nicht nur von Interesse für die Schilddrüsenforschung sondern ist auch für die Klarstellung des Kreatin- und Kreatininstoffwechsels selbst sehr bedeutsam.

II. Versuchsanordnung.

Zur Beurteilung der Kreatininausscheidung im Harn haben wir anscheinend in der 1904 von Folin eingeführten Methode einen reichend genauen Massstab. Die Methode von Folin ist ein kolorimetrisches Verfahren, welches auf der Jaffeschen Pikrinsäurereaktion basiert.

Zehn ccm Harn werden in einem Messkolben von 500 ccm Raummfang abgemessen und mit 15 ccm 1.2 prozentiger pikrinsäurelösung und 5 ccm 10 prozentiger Natronlauge versetzt. Nach Umschütteln und ruhigem Stehenlassen während einer Zeit von 5 Minuten wird mit Wasser bis zu 500 ccm aufgefüllt und gemischt. Diese Lösung wird nun im Duboscq'schen Kolorimeter mit einer 1/2 Normallösung von Kaliumbichromat (24, 54 g in 1 L) verglichen. Die kolorimetrische Methode dient auch zur Bestimmung des Kreatins, welches zu diesem Zwecke durch dreistündiges Erhitzen auf dem lebhaft siedenden Wasserbade mit dem doppelten Volumen n-ClH fast quantitativ in Kreatinin umgewandelt wird. Die Kreatinmenge ergibt sich als Differenz zwischen den vor und nach der Säurebehandlung erhaltenen Kreatininwerten. Wendet man aber diese Methoden zur Umwandlung des vorhandenen Kreatins zum Kreatinin an, so erhält man manchmal die geringere Menge des Kreatinins als die des präformierten Kreatinins. Diesern eigenartige Befund wurde bereits von Lefmann, Dorner, Hoogenhuyze, Schulz, Benedikt und Meyer, Folin u. a. widersprochen. Die Ursache für die Differenz der Ergebnisse ist unklar. Es ist aber wahrzunehmen, dass die Werte für präformiert angenommenes Kreatinin zu hoch sind, weil ausser den

bereits bekannten Interferenten (Aceton, Glukose, Brenztraubensäure, Harnsäure u. a.) noch andere uns unbekanntes Stoffe im Harn enthalten sind, die durch Reduktion der alkalisierten Pikrinsäure die Jaffesche Reaktion ergeben.

In den Fällen, in welchen die Gesamtmenge des Kreatinins geringer ist als die Kreatin in Menge vor der Behandlung mit Salzsäure, nahm ich an, dass der Harn vorher kein Kreatin enthielt. Ich habe auch der Kreatininwert nach der Säuremanipulation als den wahren Wert genommen.

Als Versuchstiere benützte ich möglichst grosse, gut ernährte Hunde in verschiedenem Alter. Das Futter bestand aus einem Gemisch von Reis und Fisch. Jeder Versuchshund wurde in einem Käfig mindestens eine Woche lang isoliert gehalten. Der Harn von je 24 Stunden wurde in einer unter dem Käfig gestellten Flasche, die einige ccm Toluol enthielt, gesammelt und zur Untersuchung gebracht. Da die täglich ausgeschiedene Kreatin sowie Kreatininmenge im Harn ziemlich grosse Schwankungen zeigte, habe ich in den meisten Fällen den durchschnittlichen Wert der 6 tägigen Bestimmung als normal angenommen. Die Operation des Hundes ist genau dieselbe wie die, welche ich in meiner 1. und 2. Mitteilung erwähnt habe, nämlich 1) Thyreoidektomie mit der Belassung der äusseren Epithelkörperchen, 2) Parathyreoidektomie mit der Entfernung der oberen Hälfte der Schilddrüse, und 3) die totale Entfernung des ganzen Schilddrüsenapparates.

III. Versuch beim normalen und thyreoidektomierten Hunde.

Die Kreatininmenge im menschlichen Harn liegt nach Angaben von Closson, Meyer, und Schulz zwischen 16 und 27 mg pro kg Körpergewicht in 24 Stunden, im tierischen Harn nach Angabe von Schenk, Dorner, sowie Fujinami von 35.4 bis 50.0 mg pro kg Körpergewicht in einem Tag. Wie die nächst angeführten Tabellen 1. bis 3. zeigen, liegt die Kreatininmenge im Harn bei normalen Hunden bei gleichem Futter und bei relativer Ruhe zwischen 26 und 30 mg pro kg Körpergewicht und Tag. Im Gegensatz zu der Untersuchung beim Kaninchen von Schenk wird das Kreatin beim normalen Hunde täglich ausgeschieden; die Menge schwankt zwischen 13 und 17 mg pro kg Körpergewicht in 24 Stunden. Die Bestimmung geschah mit der Folin'schen gesamt-Kreatinbestimmungsmethode. Den Einfluss der Hyperthyreoidisation auf die Bildung und Ausscheidung des Kreatins und Kreatinins untersuchte ich mit der Fütterung von Schilddrüsensubstanz am normalen Tiere. Ich benützte zu diesem Zwecke eine Menge von Thyreoidea sicca Sankyo. Die Verabreichung von täglich 2.0 g von Thyreoidea sicca bietet beim Hunde in den ersten 2 bis 4 Tagen keine oder nur geringe Vermehrung der Kreatininausscheidung, während am dritten oder 4. Tage eine deutliche Steigerung derselben eintritt. Also es betrug beim ersten Versuch vom 2. bis 5. Versuchstage die Menge des Kreatinins im Harn 29 bis 36 mg pro kg Körpergewicht und Tag, und am 6. Tage 64 mg pro kg und Tag, beim zweiten Versuch vom 2. bis 4. Versuchstage 34 bis 46 mg und am 6. Tag 80 mg pro kg Körpergewicht und Tag. Die Ausscheidung des Kreatins vermehrte sich aber noch schneller und deutlicher als die Kreatininausscheidung, nämlich sie vermehrte sich schon am 2. Tag nach der Darreichung von Thyreoidea

Tabelle 1. Versuch beim Hunde 1.

Datum	Körpergewicht des Tiers kg	Kreatininmenge pro kg und pro Tag mg	Kreatininmenge pro kg und pro Tag mg	Bemerkungen
26/11	9.3	27.62	16.45	Normaler Versuch
27/11		33.54	20.46	"
28/11	—	31.71	21.43	"
29/11	—	29.48	15.53	"
30/11	—	28.74	19.30	"
1/12	9.0	33.64	18.79	"
	9.15	30.79	16.99	Durchschnittswert
2/12	9.0	32.78	32.20	Nach der Darreichung von Thyreoid. sic
3/12	—	29.40	29.51	"
4/12	—	29.49	38.81	"
5/12	—	36.88	68.71	"
6/12	8.5	64.08	83.71	—
	8.75	38.53	50.59	Durchschnittswert
12/1	9.3	16.56	1.51	5. Tag nach der Operation
13/1	—	23.28	3.18	6. Tag "
14/1	9.3	22.86	5.68	7. Tag "
	9.3	20.86	3.49	Durchschnittswert
15/1	9.3	24.00	23.00	Nach der Darreichung von Thyreoidea sicca.
16/1	9.0	26.62	36.92	"
	9.15	25.31	29.96	Durchschnittswert
17/2	10.5	—	—	40. Tag nach der Operation
18/2	—	—	—	41. Tag "
19/2	—	65.64	6.03	42. Tag "
20/2	9.8	—	—	43. Tag "
21/2	—	—	—	44. Tag "
22/2	—	61.40	5.82	45. Tag "
	10.15	21.17	1.98	Durchschnittswert
23/2	9.6	35.36	16.02	Nach der Darreichung von Thyreoidea sicca.
24/2	9.2	31.88	22.63	"
	9.4	33.62	19.33	Durchschnittswert

Tabelle 2. Versuch beim Hunde 2.

Datum	Körpergewicht des Hundes kg	Kreatininmenge pro kg und pro Tag mg	Kreatininmenge pro kg und pro Tag mg	Bemerkungen
7/11	6.5	25.72	8.36	Normaler Versuch
8/11	—	29.02	14.76	"
9/11	—	20.91	15.95	"
10/11	—	26.98	13.53	"
11/11	—	29.77	11.54	"
12/11	6.2	23.86	12.69	"
	6.35	26.03	12.81	Durchschnittswert
15/11	6.2	34.76	37.94	Nach der Darreichung von Thyreoidea sicca.
16/11	—	38.28	42.48	"
17/11	—	46.38	50.57	"
18/11	—	56.13	66.05	"
19/11	6.0	80.83	89.14	"
	6.1	51.27	61.25	Durchschnittswert
7/12	7.0	20.91	9.58	6. Tag nach der Operation
8/12	—	22.57	12.40	7. Tag "
9/12	—	25.63	10.03	8. Tag "
10/12	—	18.86	6.76	9. Tag "
11/12	—	22.02	11.63	10. Tag "
12/12	6.8	23.48	8.68	11. Tag "
	6.9	22.24	9.85	Durchschnittswert
13/12	6.8	43.39	32.65	Nach der Darreichung von Thyreoidea sicca.
14/12	—	38.28	36.19	"
15/12	—	35.78	48.42	—
16/12	6.8	38.28	26.23	—
	6.8	38.93	35.87	Durchschnittswert
25/1	7.0	23.03	13.71	55. Tag nach der Operation
26/1	—	19.07	8.17	56. Tag "
	7.0	21.05	10.93	Durchschnittswert

Tabelle 3. Versuch beim Hunde 3.

(Einteilungen und Anmerkungen der Rubriken sind dieselben wie bei Tabelle 2)

26/12	7.4	24.53	6.06	3. Monate nach der Operation.
27/12	—	18.28	12.39	"
28/12	—	21.36	13.21	"
29/12	7.0	26.29	8.42	"
	7.2	22.61	10.02	Durchschnittswert
7/1	7.3	26.68	15.11	Nach der Darreichung von Thyreoidea sicca.
8/1	—	29.49	16.39	"
9/1	—	35.26	40.19	"
10/1	6.8	54.79	45.92	—
	7.0	36.55	29.40	Durchschnittswert

sicca um das Doppelte und am 6. Tag um das Fünf- bis Siebenfache des normalen Wertes. Also es ist charakteristisch, dass bei der Hyperthyroidisation beim Hunde die Kreatinausscheidung im Harn sich deutlicher vermehrt als die Kreatininausscheidung. Ueber Kreatinurie als Folge von Schilddrüsenwirkung kann man auch in der Literatur einige Angaben finden. Iseke und Bäumer haben solche an einem Falle von Myödematösen und Scholz am Gesunden und Myödemkranken, und Mark bei der Untersuchung von Hunden und Kaninchen gesehen. Mein Resultat stimmt auch mit diesem Ergebnis überein.

Dieselben zwei Hunde wurden thyreoidektomiert. Die Ausscheidung des Kreatinins nach der Thyreoidektomie war stets geringer als bei normalem Zustande, insbesondere verminderte sich die Kreatinmenge mehr als die im Harn präformierte Kreatinmenge. Dieser Befund gibt eine Bestätigung der in der Pädiatrie bekannten Tatsache, dass man bei myxödematösen Kindern im Gegensatz zu gesunden Kindern sehr niedrige Werte des Gesamtkreatinins im Harn findet (Bäumer, Iseke). Die Darreichung von Thyreoidea sicca bei solchen schilddrüsenlosen Hunden brachte eine Erhöhung der Kreatinin- bzw. Kreatinausscheidung bis zum normalen oder übernormalen Werte.

Die Tabelle 3. stellt eine Reihe von Untersuchungen dar, bei denen ich im dritten Monate nach der Thyreoidektomie den Versuch anstellte, und dann in eine fortgeschrittenen Periode dem Tier eine Menge von Thyreoidea sicca gab. Es zeigte sich auch dasselbe Resultat im Vergleich zu dem normalen Werte anderer Hunde.

In den oben geschilderten Versuchen habe ich klar festgestellt, dass bei der Hyperthyroidisation die Ausscheidung des Kreatinins und kreatins deutlich vermehrt und bei

der Athyreose die Ausscheidung von Kreatinin insbesondere Kreatin sehr stark vermindert wird. Man bekommt eine ungefähre Vorstellung von dem Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Kreatinin- und Kreatinausscheidung. Es ist eine bekannte Tatsache, dass die Schilddrüse einen Einfluss auf den Eiweissstoffwechsel hat. Nach ihrer operativen Entfernung sinkt bei gleichbleibender Nahrung die Stickstoffausscheidung im Harn um die Hälfte, so dass in Fällen von negativer N-Bilanz die entsprechende N-Menge in irgendeiner Form im Körper angesetzt werden muss (Falta, Rudinger und Eppinger, Hunter u. a.). Andererseits ist die Grösse der Kreatinausscheidung abhängig von der Intensität des Eiweissstoffwechsels in den Zellen und das Kreatin ist nach Folin ein typisches Spaltungsprodukt des endgenen Eiweissstoffwechsels im Muskelgewebe. Es ist schon lange bekannt, dass die Schilddrüse einem Oxydationsprozess im Gewebe befördert. Neuerdings hat Ahlgren eine Reihe von neuen mit der Methylenblaufärbungsmethode ausgeführten Untersuchungen über die Gewebesoxydation veröffentlicht, indem er zeigte, dass das Thyroxin bei dem Versuch mit dem Muskelbrei des schilddrüsenlosen Kaninchens eine deutliche Steigerung des Oxydationsvermögens des Muskelgewebes hervorgerufen hat. Bezüglich dieser Gewebeoxydation habe ich auch mit derselben Methode Feststellungen gemacht, von denen ich in der folgenden Mitteilung näher berichten werde. Nach meinem Versuch ist das Oxydationsvermögen der Muskel beim normalen Hundes nach ein- oder zweimaliger Darreichung von Thyreoidea sicca beträchtlich gesteigert.

So kann die Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Kreatinin- und Kreatinausscheidung in folgender Weise formuliert werden. Das Schilddrüsen-system (Thyreoidea und Parathyreoidea) steigert eine Eiweisszersetzung, bei der Kreatinin und Kreatin produziert wird.

IV. Versuch beim normalen und parathyreoidektomierten Hunde.

Normaler Hunde unter gewöhnlicher Ernährung schied täglich ungefähr 25 bis 27 mg Kreatinin und 9 bis 13 mg Kreatin pro kg Körpergewicht und Tag (Tabelle 4. bis 6.) aus.

Im Stadium latenter Tetanie nach der Parathyreoidektomie zeigte derselbe Hund eine Verminderung der Kreatinausscheidung, nämlich 7.53 und 7.65 mg pro kg und Tag, während die Kreatininmenge in normaler Höhe blieb. Wenn die Tetanie eintritt, so steigt die Kreatininmenge an, während die Kreatinausscheidung immer noch herabgesetzt ist. Mein Resultat widerspricht also dem von Frontali, Burns und Hunter.

Was nun den Eiweissstoffwechsel bei parathyreoidektomierten Hunde anbetrifft, so

finden wir in der Literatur sehr spärliche Angaben darüber. In neuerer Zeit hat Hunter darauf hingewiesen, dass die Stickstoffausscheidung im Harn bei Schafen sich nur dann vermehrt, wenn Schilddrüse und Epithelkörperchen zusammen entfernt worden sind; die alleinige Entfernung der ersten bedingt stets Verminderung des Eiweisszerfalls. Dagegen konstatierten Falta, Rudinger und Eppinger, die partielle Parathyreoidektomie verursache beim Hunde keine Veränderung der N-ausscheidung im Harn. Wenn ich annehme, dass die Grösse der Kreatininausscheidung im Harn ein sicherer Massstab des Eiweisszerfalles im Organismus ist, so kann man aus meinem Resultat schliessen, dass die Parathyreoidektomie beim Hunde keine deutliche Veränderung des Eiweisszerfalles veranlasst. Jedenfalls kann man mit diesem Resultat noch nicht über den jeweiligen Erfolg der Thyreoidektomie und Parathyreoidektomie entscheiden. Ueber die Bedeutung der Verminderung von Kreatin bei der Tetanie, ja sogar unter der latenten Tetanie werde ich im nächsten Kapitel berichten.

Tabelle 4. Versuch beim Hunde 4.

Datum	Körpergewicht des Hundes kg	Kreatininmenge pro kg und pro Tag mg	Kreatininmenge pro kg und pro Tag mg	Bemerkungen
5/1	6.2	22.97	10.48	Normaler Versuch
6/1	—	23.77	14.48	"
7/1	—	33.78	12.62	"
8/1	—	25.29	15.95	"
9/1	—	25.00	13.71	"
10/1	6.0	27.19	10.06	"
	6.1	26.48	12.85	Du rchschnittswert
15/1	5.1	27.00	8.35	3. Tag nach der Operation, Stadium der Zuckung
16/1	"	29.69	6.83	4. Tag nach der Operation, Stadium der Tetanie.

Tabelle 5. Versuch beim Hunde 5.

(Einteilungen und Anmerkungen der Rubriken sind dieselben wie bei Tabelle 4)

16/1	6.4	21.59	8.23	Normaler Versuch
17/1	—	28.55	8.08	"
18/1	—	19.11	15.11	"
19/1	—	32.69	11.52	"
20/1	—	32.04	19.96	"
21/1	—	28.00	12.65	"
22/1	—	29.62	17.26	"
23/1	6.0	26.62	11.51	"
	6.2	27.27	13.04	Durchschnittswert

27/1	6.2	32.87	13.47	3. Tag nach der Operation, keine Zuckung noch Tetanie
28/1	—	32.55	11.69	4. Tag "
29/1	—	28.22	7.23	5. Tag "
30/1	—	24.87	2.47	6. Tag "
31/1	—	26.10	4.65	7. Tag "
1/2	—	30.25	4.63	9. Tag "
2/2	—	32.15	10.18	10. Tag "
3/2	—	20.03	5.91	11. Tag "
4/2	6.1	28.44	0	12. Tag "
	6.15	28.39	7.53	Durchschnittswert

Tabelle 6. Versuch beim Hunde 6.

(Einteilungen und Anmerkungen der Rubriken sind dieselben wie bei Tabelle 4)

17/1	8.6	31.62	10.79	Normaler Versuch
18/1	—	23.16	12.00	"
19/1	—	22.02	9.72	"
20/1	—	21.02	9.29	"
21/1	—	34.84	10.08	"
22/1	—	24.51	8.89	"
23/1	8.3	23.79	7.13	"
	8.45	25.85	9.70	Durchschnittswert
27/1	8.0	18.75	7.61	3. Tag nach der Operation, Stadium der Depression.
28/1	"	38.18	7.69	4. Tag " , "
	8.0	28.97	7.65	Durchschnittswert
29/1	8.0	42.60	5.65	5. Tag nach der Operation, Stadium der Tetanie.
30/1	—	42.34	5.29	6. Tag " , "
	8.0	42.47	5.47	Durchschnittswert
31/1	8.0	19.51	5.59	Nach der Darreichung von Thyreoidea sicca.
1/2	—	30.13	4.69	—
2/2	—	26.75	0	—
3/2	—	24.75	0	—
4/2	—	22.93	2.21	—
5/2	7.9	20.81	0	—
	7.95	24.15	2.08	Durchschnittswert

V. Versuch beim normalen und parathyreo- thyreoidektomierten Hunde.

In den vorhergehenden zwei Kapiteln habe ich gezeigt, dass sich nach der Thyreoidektomie und auch nach der Parathyreoidektomie die Kreatin und Kreatininausscheidung deutlich vermindert. Wenn man gleichzeitig Thyreoidea und Parathyreoidea zusammen entfernt, so ruft dies eine noch beträchtlichere Verminderung der Kreatin und Kreatinmenge hervor (siehe Tabelle 7, 8, 9). Die Parathyreothyreoidektomie beim Hunde hat zur Folge eine sehr deutliche Verminderung des Kreatins und Kreatinins im Harn. Es ist ganz besonders charakteristisch, dass im Stadium der Tetanie in den meisten Fällen fast gar keine Ausscheidung des Kreatins im Harn stattfindet, während die Kreatininausscheidung deutlich über den normalen Wert vermehrt wird.

Das Verschwinden von Kreatin im Harn bei der parathyreoidektomierten Tetanie ist sehr schwer zu deuten. Wie man schon weiss ist Kreatin ein Eiweissstoffwechselprodukt der Guanidingruppe. Ueber das Wesen des Stoffes, welcher Tetanie hervorruft, ist heute noch nichts ganz sicher bekannt. Allerdings ist es sehr wahrscheinlich, dass die parathyreoprive Tetanie ein Symptom von Guanidinvergiftung ist, da die Untersuchung von Fuchs die Reizwirkung des Guanidins auf den neuromuskulären Apparat deutlich gemacht hat. Die eingehende Untersuchung von Noël Paton hat die weitgehende Identität des nervösen Symptomes der Guanidinvergiftung mit der Tetanie und weiterhin auch die identischen Veränderung im Stoffwechsel in beiden Fällen festgestellt. Man hat auch über die endgene Genese des Guanidins das im Darmkanal entstehende Arginin sowie Histidin in Betracht gezogen. Das Arginin ist ebenfalls eine Muttersubstanz des Kreatins. Man könnte vielleicht Arginin als das gemeinsame Ausgangsprodukt des Guanidins einerseits und des Kreatins andererseits annehmen. Oder es wäre auch möglich, dass aus dieser Muttersubstanz zuerst Guanidin und dann aus diesem Kreatin hervorgeht. Wenn man vermutet, dass dieser Prozess der Kreatinbildung aus Arginin der Kontrolle der Epithelkörperchen untergestellt ist, so wurde beim Fehlen oder bei der Funktionsabnahme dieser Organe eine Verminderte Bildung und eine dementsprechende Verminderung der Ausscheidung des Kreatins stattfinden und die Stauung des giftigen Guanidin zur Folge haben. Das ist aber noch ein unbewiesenes Postulat.

Tabelle 7. Versuch beim Hunde 7.

Datum	Körpergewicht des Hundes kg	Kreatininmenge pro kg und pro Tag mg	Kreatininmenge pro kg und pro Tag mg	Bemerkungen
7/1	11.3	25.57	9.62	Normaler Versuch
8/1	—	24.43	17.28	"
9/1	—	25.87	14.19	"
10/1	—	26.94	15.48	"
12/1	—	23.10	9.18	"
13/1	10.4	20.41	12.09	"
	10.9	24.39	12.97	Durchschnittswert
14/2	10.0	18.22	3.79	3. Tag nach der Operation, Stadium latenter Tetanie.
15/2	—	12.12	4.88	4. Tag " , "
16/2	—	13.99	4.15	5. Tag " , "
17/2	9.8	20.06	2.04	6. Tag " , "
	9.9	16.09	3.71	Durchschnittswert
18/2	9.8	40.85	0	7. Tag nach der Operation, Stadium der Tetanie.
19/2	9.5	26.27	21.71	Nach der Erholung durch Darreichung von Thyr. sic.
20/2	—	16.44	11.17	"
21/2	—	18.39	6.48	"
22/2	9.0	14.20	3.07	"
	9.25	18.82	10.69	Durchschnittswert

Tabelle 8. Versuch beim Hunde 8.

(Einteilungen und Anmerkungen der Rubriken sind dieselben wie bei Tabelle 7)

1/11	11.4	—	—	3. Monate nach der Operation bei ruhem Zustande
2/11	—	—	—	"
3/11	—	48.18	3.57	"
4/11	—	—	—	"
5/11	—	—	—	"
6/11	11.0	57.09	0	"
	11.2	17.55	0.60	Durchschnittswert

9/12	11.0	—	—	4. Monate nach der Operation Stadium chronischer Tetanie
10/12	—	—	—	"
11/12	—	89.16	0	"
12/12	—	—	—	"
13/12	—	—	—	"
14/12	10.8	83.84	0	"
	10.9	28.84	0	Durchschnittswert
16/12	10.8	44.20	15.29	Nach der Darreichung von Thyreoidea sicca.
17/12	—	45.00	27.30	"
18/12	—	43.10	33.66	"
19/12	—	48.39	51.72	—
20/12	10.4	39.73	38.90	—
	10.6	44.08	33.37	Durchschnittswert

Tabelle 9. Versuch beim Hunde 9.

(Einteilungen und Anmerkungen der Rubriken sind dieselben wie bei Tabelle 7)

13/1	6.8	23.33	10.14	Normaler Versuch
14/1	—	32.04	12.80	"
15/1	—	21.70	6.36	"
16/1	—	27.72	12.26	"
17/1	—	24.91	14.48	"
18/1	6.5	27.13	12.09	"
	6.65	26.14	11.36	Durchschnittswert
2/2	7.0	15.53	0	3. Tag nach der Operation
3/2	—	17.35	0	4. Tag " , Stadium der latenten Tetanie.
4/2	6.2	15.99	0	5. Tag " , "
	6.6	16.23	0	Durchschnittswert
5/2	6.0	36.33	0	7. Tag nach der Operation Stadium der Tetanie.

IV. Zusammenfassung.

1. Beim Hunde schwankt die Kreatinmenge im Harn in normalem Zustande zwischen 10 und 17 mg pro kg Körpergewicht in 24 Stunden.

2. Durch die Darreichung von Thyroiden sicca kann man beim normalen sowie

schilddrüsenlosen Hunde eine sehr deutliche Steigerung der Kreatinin und besonders der Kreatinausscheidung im Harn erzielen.

3. Die Thyreoidektomie beim Hunde hat eine Herabsetzung der Kreatin- und Kreatinausscheidung im Harn zur Folge.

4. Im Stadium der latenten Tetanie nach der Parathyreoidektomie beim Hunde vermindert sich der Kreatingehalt im Harn, während die Kreatininmenge im Harn in normaler Höhe bleibt. In demselben Stadium nach der Parathyreothyreoidektomie sinkt sowohl die Kreatin- als auch Kreatinausscheidung im Harn ab.

5. Mit dem Eintreten der Tetanie bei parathyreothyreoidektomierten oder parathyreoidektomierten Hunden steigt der Harnkreatininwert an, indem der Kreatinwert im Harn fast bis Null herabsinkt.

Zum Schluss spreche ich dem Herrn Prof. Dr. S. Oizuma meinen besten herzlichen Dank für seine wertvolle und freundliche Leitung bei dieser Untersuchung aus.

Literatur.

- Aberhalden**, Lehrbuch der physiologischen Chemie. **Ahlgren**, Skand. Archiv f. Physiol. Bd. 47.
- Biedl**, Innere Sekretion. **Burns**, Quarterly Journ. o. physiol. 10. 1917. zit. nach Biedl.
- Bürger**, Zeitschr. f. d. ges. experim. Medic. Bd. 9. 1913 und Bd. 12. 1921. **Bürger und Machwitz**, Archiv f. experim. Phat. und Pharm. Bd. 74. 1913. **Dorner**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 52. 1907
- Fuchs**, Wiener klin. Wochenschr. 1915. **Falta, Rudinger und Eppinger**, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67. 1909. **Frontali**, Archiv ital. physiol. 13. 1912. zit. nach Biedl. **Folin**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 41. 1904. **Gottlieb und Stangassinger**, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 52 1907.
- Hammarsten**, Lehrbuch der physiologischen Chemie. **Hunter**, Zit. nach Biedl. **Horrisbergen**, Biochem. Zeitschr. Bd. 121 1921. **Iseke und Bäumer**, Berl. klin. Wochenschr. Bd. 57 1920. **Kottmann**, Schweiz. med. Wochenschr. 1920 30. **Lefmann**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 57. 1918. **Meyer**, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 134 1920. **Mark**, Pflüger. Archiv d. ges. Physiol. Bd. 209. 1925. **Nöel Paton**, Quart. journ. o. physiol. 10. 1916. zit. nach Biedl. **Pekelharing**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 64. 1910. **Schaffer**, Amer. journ. o. physiol. Bd. 23. 1908. **Skutetsky**, Deutsch Archiv f. klin. Med. Bd. 103. 1911. **Scholz**, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. 9. 1905. **Schulz**, Archiv d. ges. Physiol. Bd. 186. 1921. **van Hoogenhuyze und Verploegh**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 57. 1908. **Takahasi**, Okayama-Igakkaï-Zasshi Nr 436 u. 441. 1926.

内 容 大 意

甲 狀 腺 及 ビ 上 皮 小 體 ノ 生 理 補 遺 第 三 報 告 「クレアチン」及ビ「クレアチニン」新陳代謝ニ 對スル甲狀腺ト上皮小體トノ關係

岡山醫科大學生理學教室（主任生沼教授）

高 橋 義 藏

Folin 氏法ヲ用ヒテ甲狀腺摘出、上皮小體摘出或ハ兩者ノ全摘出ヲ行ヒタル犬ニ於テ「クレアチン」及ビ「クレアチニン」ノ尿中排泄量ヲ測定比較シテノ結論ヲ得タリ。

(1) 乾燥甲狀腺粉末ノ投與ニヨリテ正常ナル犬及ビ被甲狀腺切除犬モ共ニ尿中「クレアチン」及ビ「クレアチニン」ノ排泄量ハ増加ス殊ニ「クレアチン」ハ特ニ著明ナリ。

(2) 被甲狀腺摘出犬ノ尿中「クレアチン」及ビ「クレアチニン」排泄量ハ減少ス。

(3) 被上皮小體摘出犬ノ「テタニー」潜伏期ニ於テハ尿中「クレアチン」量ハ減少スルモ「クレアチニン」量ハ變化セズ、然ルニ上皮小體甲狀腺全摘出ヲ施セシ犬ノ「テタニー」潜伏期ニハ「クレアチン」、「クレアチニン」共ニ著シク減少ス。

(4) 上皮小體摘出後或ハ甲狀腺上皮小體ノ全摘出後「テタニー」ガ發來スルニ至レバ尿中「クレアチン」ノ排泄量ハ甚シク減少シ或ハ全ク消失ス、然レドモ「クレアチニン」量ハ反對ニ増加ス。

抑尿中「クレアチン」ノ排泄ハ獨リ筋肉動作ノ爲ノミナラズ生活體內蛋白質ノ正規分解產物トシテ顯ハルルモノニシテ其ノ増減ハ蛋白質分解ノ目標トナシ得ルト云フ事實ヨリ上記甲狀腺物質投與後ノ「クレアチン」量ノ増加竝ニ甲狀腺摘出後ノ減少ハ甲狀腺ガ蛋白新陳代謝ニ對シテモ亢進的ニ作用スルモノナルコトノ一證左タリ。翻ツテ上皮小體摘出後ノ「テタニー」ハ「メチールグアニジン」ノ體內蓄積ニヨルトノ推定ガ眞ナリトセバ「グアニジン」ト共同ノ母原質「アルギニン」ヨリ分解スル「クレアチン」ノ「テタニー」發現時ニ於ケル尿中排泄量ノ高度ノ減少或ハ消失ハ上皮小體ガ「グアニジン」及ビ「クレアチン」（「メチールグアニジン」醋酸）ノ相互的變換ニ對シテ何等カノ關係ヲ有スルモノナルコトヲ思ハシム。（自抄）