

ester. Letztere gaben nach 5-maligem Fraktionieren bei 0,3 mm Druck folgende Fraktionen:

1) 35—60°, 0,5 g; 2) 60—70°, 2,3 g; 3) 70—80°, 3,7 g; 4) 80—92°, 2,1 g; 5) 92—95°, 6,0 g.

Nach weiterem Fraktionieren wurden folgende Anteile (bei 0,3 mm Druck) abgetrennt und genauer untersucht:

2a) Sdp. 55—65°, 0,8 g,  $\alpha_D = +11^\circ$ ,  $d_4^{24} = 1,030$ ,  $n_D^{28} = 1,4368$ , C 59,8, H 8,9%

3a) Sdp. 70—75°, 2,2 g,  $\alpha_D = +11^\circ$ ,  $d_4^{24} = 1,021$ ,  $n_D^{28} = 1,4398$ , C 61,3, H 8,9%

5a) Sdp. 92—95°, 5,1 g,  $\alpha_D = +33^\circ$ ,  $d_4^{24} = 1,019$ ,  $n_D^{28} = 1,4457$ , C 62,4, H 9,4%

$C_{10}H_{18}O_4$  Ber. C 59,4 H 8,9%

(andere Formeln siehe oben)

Bei der Verseifung konnte aus keiner Fraktion eine krystallisierte Dicarbonsäure erhalten werden. Es wurden daher die schmierigen Säuren aus den Fraktionen 2a, 3a und 5a zwecks Cyclisation auf 300—310° erhitzt. Die ersten zwei lieferten dabei kein Keton, sondern nur Säure-anhydrid. Das aus der Fraktion 5a erhaltene Semicarbazon war nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem bei 205—206° schmelzenden Semicarbazon des oben beschriebenen Ketons  $C_9H_{16}O$  identisch.

Die Mikroanalysen sind teils von Dr. W. Schöller (Berlin), teils von Dr. M. Furter (Utrecht und Zürich) ausgeführt worden.

Aus den organisch-chemischen Laboratorien der  
Rijksuniversiteit Utrecht und der Eidg.  
Technischen Hochschule Zürich.

## 20. Über den gegensätzlichen Einfluss der Hormone der Nebenniere und der Schilddrüse auf den Glykogenstoffwechsel der Leber

von I. Abelin und U. Althaus.

(30. XII. 41.)

Adrenalin war das erste synthetisch gewonnene Hormon. Etwa zwei Jahrzehnte später gelang die Synthese des Thyroxins und ungefähr zur gleichen Zeit wurde das Insulin aus dem Pankreas isoliert. Diese drei Hormone sind Abkömmlinge von Aminosäuren und entfalten ungefähr die gleichen physiologischen und pharmakologischen Wirkungen wie die innersekretorischen Drüsen, denen sie entstammen. Man war daher eine zeitlang zur Annahme einer Unitarität der Hormone geneigt und vertrat die Ansicht, dass jedes innersekretorische Organ die ihm zukommenden Funktionen mit Hilfe einer einzigen von ihm produzierten spezifischen chemischen Substanz auslöst. Die bald darauf entdeckten Hormone der Sterin-

reihe zeigten die Unrichtigkeit dieser Vorstellung. Die männlichen und weiblichen Keimdrüsen sowie die Nebennierenrinde bilden eine Reihe chemisch naheverwandter Hormone mit charakteristischen physiologischen Teilfunktionen. Wo ähnliche hormonartig wirkende Sterinderivate in der Pflanze vorkommen, werden sie in der Mehrzahl angetroffen. Die Vitamine der D-Reihe weisen ebenfalls eine Vielheit der Ausgangsquellen und der Endprodukte auf. Auch die Hormone der Nebennierenrinde zeichnen sich durch grösste Mannigfaltigkeit aus. Aus den Nebennierenauszügen liessen sich bis jetzt 20 krystallisierbare Substanzen, zum Teil mit sehr intensiven und charakteristischen Wirkungen, isolieren. Nach all diesen Krystallisationen enthält aber die Mutterlauge noch eine Reihe amorpher Produkte, deren Aktivität diejenige der Krystallisate weit übertrifft (*Mason*<sup>1)</sup>, *Grollmann*<sup>2)</sup>). Die zahlreichen Hormone der Nebennierenrinde wirken untereinander ganz verschieden. So kennt man: ein Hormon, welches das Leben von nebennierenlosen Tieren unterhält; ein anderes Hormon, welches den Wasser- und Mineralstoffwechsel reguliert; einen sog. Natriumfaktor, der den Natriumgehalt des Serums erhöht und die Natriumverluste des nebennierenlosen Tieres verhindert (*Hartman* und *Spoor*<sup>3)</sup>); ferner ein Hormon bzw. eine Hormongruppe des Zuckerstoffwechsels usw. Im Zusammenhang mit früheren Versuchen des einen von uns<sup>4)</sup> hat das Zuckerstoffwechselhormon der Nebennierenrinde unsere besondere Aufmerksamkeit erweckt. Seit 1931 haben *Britton* und *Silvette*<sup>5)</sup> in zahlreichen Untersuchungen auf die nahen Beziehungen der Nebennierenrinde zum Kohlenhydratstoffwechsel hingewiesen. Durch Einspritzung von Auszügen aus der Nebennierenrinde konnten sie sowohl bei normalen wie bei nebennierenlosen Tieren eine Erhöhung der Blutzuckerwerte und ein Anwachsen des Leber- und Muskelglykogens feststellen. Diese mehrfach bestätigten Angaben (*Zwemer* und *Sullivan*<sup>6)</sup>, *Thaddea*<sup>7)</sup> und andere) wurden aber zuerst wenig beachtet, indem sich das Interesse der meisten Forscher der Bedeutung der Nebenniere als Kontrollorgan des Salz-Wasserstoffwechsels zuwandte. Die günstigen Heilerfolge bei den Nebennierenerkrankungen mit einer natriumreichen und kaliumarmen Kost bekräftigten diese Ansicht. Eine weitere Bestätigung dieser Auffassungen brachte die Einführung des von *Reichstein* und Mitarbeitern dargestellten Desoxy-cortico-

<sup>1)</sup> *Mason*, *Endocrinology* **25**, 405 (1939).

<sup>2)</sup> *Grollman*, *Endocrinology* **25**, 413 (1939).

<sup>3)</sup> *Hartman* und *Spoor*, *Endocrinology* **26**, 871 (1940).

<sup>4)</sup> *Abelin*, *Z. ges. exptl. Med.* **94**, 353 (1934).

<sup>5)</sup> *Britton* und *Silvette*, *Am. J. Physiol.* **99**, 15 (1931); **100**, 685, 693, 701 (1932); **107**, 190 (1934); **108**, 535 (1934); **115**, 618 (1936); **118**, 594 (1937).

<sup>6)</sup> *Zwemer* und *Sullivan*, *Endocrinology* **18**, 97 (1934).

<sup>7)</sup> *Thaddea*, *Z. ges. exptl. Med.* **95**, 600 (1935).

sterons in die Behandlung der menschlichen Nebennierenerkrankung (*Addison-Krankheit*). Das Präparat kann lebensrettend wirken und verursacht eine Annäherung des gestörten Alkalihaushaltes des Blutes an die physiologischen Normen. So unbestritten auch die Bedeutung des Desoxy-corticosterons für die Funktion der Nebennierenrinde bleibt, so liess doch die weitere Zergliederung des Komplexes der Rindenhormone Fraktionen mit spezifischer Beeinflussung des Zuckerumsatzes auffinden. Auf den Natrium-Kaliumstoffwechsel haben dagegen diese Substanzen keinen Einfluss. Von neueren diesbezüglichen Untersuchungen sei auf die Arbeiten von *Kendall*<sup>1)</sup>, *Long, Katzin* und *Fry*<sup>2)</sup>, *Buell, Anderson* und *Strauss*<sup>3)</sup>, *Grattan* und *Jensen*<sup>4)</sup> u. a. hingewiesen. Übereinstimmend wird dabei von einem günstigen Einfluss von Rindenextrakten oder von gewissen Rindenhormonen auf den Zuckerstoffwechsel berichtet. Diese Befunde veranlassten uns zur Prüfung der Bedeutung der Nebennierenrindenhormone bei der experimentellen Schilddrüsenvergiftung. Künstliche Zufuhr von Thyreoidea-Substanz oder von Thyroxin ergibt bei allen Warmblütern einen Glykogenschwund aus der Leber, der durch Zufuhr selbst der besten Glykogenvorstufen nicht beseitigt werden kann (*Cramer* und *Krause*<sup>5)</sup>, *Parhon*<sup>6)</sup> u. a.). Ebenso unwirksam erweist sich die Einspritzung von Insulin sowie die Anwendung der sonst bekannten Hilfsmittel einer Glykogenförderung. Auf diätetischem Wege ist es möglich, die glykogenhemmende Wirkung geringerer, nicht aber grösserer Schilddrüsenmengen zu bekämpfen. Wie nachfolgende Versuche beweisen, vermag nun die Zufuhr von Nebennierenauszügen die glykogenspeichernde Wirkung der thyreotoxischen Leber fast bis zur Norm wiederherzustellen. Die von uns untersuchten reinen Rindenhormone wirkten oft, aber nicht durchwegs im gleichen Sinne (vgl. weiter unten).

### Experimenteller Teil.

Versuchsplan. Ratten wurden entweder mit Schilddrüsenpulver oder mit Thyroxin behandelt. Darauf bekamen die Tiere neben dem Schilddrüsenpräparat Injektionen von Nebennierenauszügen. Die Glykogenbildungsfähigkeit der Leber wurde durch Verfütterung von Rohrzucker an die Tiere 8 Stunden vor deren Tötung geprüft. Die Kontrolltiere erhielten Schilddrüsenpräparate und Rohrzucker, aber keine Nebennierensubstanzen. Es wurden Ratten im Gewichte von 150 bis 250 g benutzt. Männliche Tiere eigneten sich besser als weibliche. Die Tötung erfolgte durch Kopfschlag, innerhalb kürzester Zeit wurden Leber und Muskel herausgeschnitten und zwecks Glykogenbestimmung in heisse 60-proz. KalilaugeLösung gebracht. Die weitere Verarbeitung er-

<sup>1)</sup> *Kendall*, Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic **15**, 297 (1940).

<sup>2)</sup> *Long, Katzin* und *Fry*, Endocrinology **26**, 309 (1940).

<sup>3)</sup> *Buell, Anderson* und *Strauss*, Am. J. Physiol. **116**, 274 (1936).

<sup>4)</sup> *Grattan* und *Jensen*, J. Biol. Chem. **135**, 511 (1941).

<sup>5)</sup> *Cramer* und *Krause*, Proc. Roy. Soc. London [B] **86**, 550 (1913).

<sup>6)</sup> *Parhon*, J. physiol. path. gén. **15**, 76 (1913).

folgte nach den Angaben von *Pflüger*; der Zucker wurde nach der Methode von *Bertrand* bestimmt. Ausnahmslos wurden Doppelbestimmungen ausgeführt. Die Schilddrüsenpräparate des Handels enthalten verschiedene Jodmengen und sind verschieden wirksam. Es wurden jodreichere Präparate (mit 0,26% und mit 0,48% Jod) benutzt. Die Thyroxinlösungen und die Rindenhormonsuspensionen wurden unter die Haut, die Nebennierenauszüge in die Bauchhöhle eingespritzt. Es wurde ferner für eine gleichmässige und ausreichende Versorgung der Tiere mit Futter und Wasser gesorgt.

#### A. Versuche mit Schilddrüsenfütterung und Einspritzung von Auszügen aus frischen Nebennieren.

Nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung ist es nicht möglich, die Wirkung der Nebenniere auf die Bildung und Abgabe einer einzigen Substanz zurückzuführen. Wir haben deshalb für den grössten Teil unserer Versuche Auszüge aus frischen Nebennieren von Ratten benutzt. Die Nebennieren wurden schnell herauspräpariert, unter guter Kühlung fein zerkleinert, mit einer sterilen Kochsalzlösung einige Minuten extrahiert, durch Gaze oder Watte abfiltriert und sofort in die Bauchhöhle eingespritzt. Wir hofften auf diese Weise die Gesamtzahl oder den grössten Teil der aktiven Bestandteile zu gewinnen. Diese Methode hat nur den Nachteil, dass auch das Adrenalin mitausgezogen wird. Doch sind dessen Mengen so gering, dass sie wohl keinen Einfluss auf den Glykogengehalt der Leber ausüben können. Bei Versuchen über die Adrenalinwirkung auf den Zuckerstoffwechsel müssen bekanntlich viel höhere Dosen verwendet werden; zudem wirkt Adrenalin glykogenvermindernd. Die Nebennierenauszüge wurden 1- bis 6mal eingespritzt. Die Wirkung einer einmaligen Injektion eines Nebennierenauszuges ist unsicher und nicht sehr ausgesprochen (vgl. Tabelle 1), drei- bis sechsmalige Einspritzungen bewirken dagegen trotz Schilddrüsenzufuhr eine sehr beträchtliche Glykogenablagerung in der Leber. Nach Zufuhr von 1 g Rohrzucker fanden sich im Durchschnitt von 12 Versuchen 1,33 % Leberglykogen. Bei normalen Tieren würde die gleiche Zuckermenge einen Glykogenwert von 1,5 bis 1,8 % ergeben. Der Glykogengehalt des Muskels schwankte zwischen 0,1 und 0,3 %, der Mittelwert liegt unter der Norm (ca. 0,2 %).

Bei der Durchführung dieser Versuche ist auf die Dauer der Schilddrüsenfütterung und auf die gesamte verfütterte Schilddrüsenmenge zu achten. Die Glykogenverarmung der Leber tritt ziemlich bald nach Beginn der Schilddrüsenzufuhr ein. Nach 3—4 Behandlungstagen ist die Leber gewöhnlich nicht mehr befähigt, dargereicherte Kohlehydrate in Glykogen umzubilden. Es ist aber empfehlenswert, längere Perioden der Schilddrüsenfütterung zu wählen, ganz besonders bei weiblichen Versuchstieren. In den vorliegenden Versuchen schwankte die Dauer der Schilddrüsenbehandlung zwischen 6 und 61 Tagen.

Tabelle 1.

Einfluss der Injektion von Nebennierenauszügen auf den Glykogenstoffwechsel der Leber und des Muskels von mit Schilddrüsenpulver behandelten Ratten.

Jodgehalt des benutzten Schilddrüsenpulvers = 0,26%. Ernährung: Brot, Milch, rohe Vegetabilien, Küchenabfälle.

Nach vorangegangenem 15 Stunden langem Hungern erhielt jedes Tier 8 Stunden vor der Tötung 1 g Rohrzucker auf je 100 g Körpergewicht per os. Die Nebenbehandlung ist aus der Tabelle ersichtlich.

Nr. und Geschlecht des Tieres	Schilddrüsenbehandlung	Nebenbehandlung	Glykogengehalt	
			der Leber %	des Muskels %
1 ♂	6 Tage lang tägliche Verfütterung von 100 mg Schilddrüsenpulver	6 Tage lang täglich intraperitoneale Injektion eines Auszuges aus einer halben Nebenniere einer frisch getöteten Ratte . . . . .	1,65	0,10
2 ♂	id.	id.	0,60	0,30
3 ♂	id.	id.	2,04	0,12
4 ♂	id.	id.	1,70	0,25
5 ♂	id.	id.	0,60	0,10
6 ♂	id.	id.	1,00	0,10
9 ♂	8 Tage lang tägliche Verfütterung von 100 mg Schilddrüsenpulver	Während der 3 letzten Versuchstage tägliche Injektion eines Auszuges aus einer Nebenniere. . . . .	2,57	0,24
10 ♂	id.	id.	2,60	0,25
30 ♀	61 Tage lang täglich 100 mg Schilddrüsenpulver	Während der letzten 4 Versuchstage tägliche Injektion eines Auszuges aus einer Nebenniere. . . . .	0,72	—
31 ♂	id.	id.	1,40	—
33 ♀	10 Tage lang tägliche Zufuhr von 200 mg Schilddrüsenpulver	Während der 3 letzten Versuchstage tägliche intraperitoneale Injektion eines Auszuges aus 2 Nebennieren . . . . .	0,54	0,17
34 ♀	id.	id.	0,60	0,22
Mittelwert			1,33	0,15
Versuche mit einmaliger Injektion eines Nebennierenauszuges.				
7 ♂	6 Tage lang tägliche Verfütterung von 100 mg Schilddrüsenpulver	1 Stunde nach Zuckereingabe bzw. 7 Stunden vor der Tötung Injektion eines Auszuges aus einer Nebenniere	0,50	0,20
8 ♀	id.	id.	1,25	0,20
46 ♀	11 Tage lang tägliche Verfütterung von 100 mg Schilddrüsenpulver	id.	0,00	—

Tabelle 2.

Kontrollversuche. Einfluss der Schilddrüsenfütterung auf den Glykogenstoffwechsel der Leber und des Muskels. Jodgehalt des Schilddrüsenpräparates = 0,26%. Ernährung und Weiterbehandlung der Tiere wie in Tabelle 1 angegeben.

Nr. und Geschlecht des Tieres	Behandlung	Glykogengehalt der Leber	Glykogengehalt des Muskels
		%	%
21 ♂	6 Tage lang täglich 200 mg Schilddrüsenpulver	0,0	0,1
22 ♂	8 Tage lang täglich 200 mg Schilddrüsenpulver	0,0	0,1
16 ♀	8 Tage lang täglich 100 mg Schilddrüsenpulver	0,8	0,07
19 ♀	id.	0,5	—
43 ♂	9 Tage lang täglich 200 mg Schilddrüsenpulver	0,0	—
47 ♂	8 Tage lang täglich 200 mg Schilddrüsenpulver	0,0	—
17 ♂	8 Tage lang täglich 100 mg Schilddrüsenpulver, ausserdem die letzten 4 Tage täglich intra-peritoneale Injektion von 0,2 cm <sup>3</sup> Sesamöl	1,46	0,1
18 ♂	id.	0,70	0,1
57 ♂	11 Tage lang täglich 185 mg Schilddrüsenpulver, ausserdem die letzten 5 Tage tägliche intra-peritoneale Injektion von 0,2 cm <sup>3</sup> Sesamöl	0,0	—
58 ♂	id.	0,0	—
28 ♀	61 Tage lang täglich 100 mg Schilddrüsenpulver	0,0	—
29 ♂	id.	0,0	—
Mittelwert		0,3	

Eine analoge Versuchsanordnung liegt den Angaben der Tabelle 3 zugrunde. Der Unterschied besteht nur darin, dass die injizierten Auszüge nicht von Nebennieren normaler, sondern von mit Schilddrüse vorbehandelten Ratten stammten. Diese Auszüge waren unwirksam: von 6 derart behandelten Tieren hatten 5 gar kein Glykogen in der Leber, ein Tier wies eine Glykogenmenge von 0,7 % auf. Es darf daraus der Schluss gezogen werden, dass diese Nebennieren, dank der Schilddrüsenwirkung, keine oder keine genügenden Hormonmengen enthielten, um eine Abwehr der glykogenmobilisierenden Wirkung des Thyroxins zu ermöglichen. Unabgeklärt bleibt der Grund des Hormonmangels in den Nebennieren. An zwei Möglichkeiten ist dabei hauptsächlich zu denken: entweder verlieren die Einzelschichten des Nebennierenrindengewebes die Fähigkeit der Hormonsynthese; oder aber es fehlt diesen Zellen an der spezifischen Anregung seitens des corticotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens. Im ersten Fall würde es sich um eine periphere, im zweiten Fall um eine zentrale Schädigung handeln. Weitere Versuche müssen diese Verhältnisse abklären.

Tabelle 3.

Einspritzung von Auszügen aus Nebennieren von hyperthyreoidisierten Ratten in die Bauchhöhle von mit Schilddrüse gefütterten Ratten. Sonstige Behandlung und Ernährung der Tiere wie in Tabelle 1 angegeben.

Nr. und Geschlecht des Tieres	Schilddrüsenbehandlung	Nebenbehandlung	Glykogen-gehalt der Leber %
44 ♂	8 Tage lang täglich Eingabe von 200 mg Schilddrüsenpulver (Jodgehalt=0,26%)	Die letzten 3 Tage tägliche intraperitoneale Injektion eines Auszuges aus der Nebenniere einer 10 Tage lang mit Schilddrüse vorbehandelten Ratte . . . .	Spuren
45 ♂	id.	id.	0,7
53 ♂	10 Tage lang täglich Eingabe von abwechselnd 100 und 150 mg (insgesamt 1400 mg) Schilddrüsenpulver (Jodgehalt = 0,48%)		
		id.	0,0
54 ♂	id.	id.	0,0
55 ♂	id.	id.	0,0
56 ♂	id.	id.	0,0
		Mittelwert	0,12

#### B. Versuche mit Thyroxin und Einspritzung von Auszügen aus frischen Nebennieren.

Bei den Versuchen dieser Reihe kam an Stelle von Schilddrüsenpulver Thyroxin zur Anwendung. Eine Gruppe von Tieren erhielt daneben Einspritzungen von Nebennierenauszügen, die andere Gruppe wurde nur mit Thyroxin behandelt. Auch hier legten wir Gewicht auf eine möglichst ausgedehnte Hyperthyreoidisierung, um die Leber mit Sicherheit glykogenfrei zu machen. Nach den Erfahrungen von *Gaddum*<sup>1)</sup>, *Sternheimer*<sup>2)</sup>, *Coggeshall* und *Greene*<sup>3)</sup> u. a. sowie nach eigenen Erfahrungen bedingt bereits eine einmalige Thyroxininjektion eine Entleerung der Glykogenvorräte der Leber. In den vorliegenden Versuchen wurde das Thyroxin 10 bis 13 Tage lang täglich eingespritzt. Trotzdem enthält die Leber nach Injektion von Nebennierenauszügen ohne Ausnahme Glykogen in einer Menge, die etwa 60—70 % der Norm entspricht. Die Kontrollversuche mit blosser Injektion von Thyroxin drückten (mit einer Ausnahme) die Glykogenbildungsfähigkeit der Leber fast auf Null herunter (vgl. Tabelle 5).

<sup>1)</sup> *Gaddum*, J. Physiol. (London) **68**, 383 (1930).

<sup>2)</sup> *Sternheimer*, Endocrinology **25**, 899 (1939).

<sup>3)</sup> *Coggeshall* und *Greene*, Am. J. Physiol. **105**, 103 (1933).

**Tabelle 4.**

Versuche mit Thyroxin und Nebennierenauszügen. Sonstige Behandlung und Ernährung der Tiere wie in Tabelle 1 angegeben.

Nr und Geschlecht des Tieres	Thyroxinbehandlung	Nebenbehandlung	Glykogen-gehalt der Leber %
36 ♀	10 Tage lang täglich subkutane Injektion von abwechselnd 0,2—0,4 mg Thyroxin, insgesamt 2,6 mg Thyroxin injiziert	An den 2 letzten Versuchstagen intraperitoneale Injektion eines Auszuges aus je einer Rattennebenniere	1,15
37 ♀	13 Tage lang Behandlung wie Nr. 36, insgesamt 3,2 mg Thyroxin injiziert	An den 3 letzten Versuchstagen intraperitoneale Injektion eines Auszuges aus je einer Rattennebenniere	1,30
38 ♀	id.	id.	1,20
41 ♀	id.	id.	0,70 <sup>1)</sup>
42 ♀	id.	id.	1,10
		Mittelwert	1,10

**Tabelle 5.**

Kontrollversuche mit Einspritzung von Thyroxin. Ernährung und sonstige Behandlung wie in Tabelle 1 angegeben.

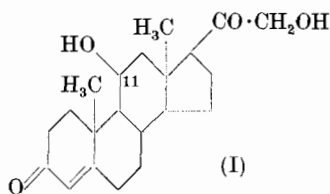
Nr. und Geschlecht des Tieres	Behandlung mit Thyroxin	Leber-glykogen %	Muskel-glykogen %
23 ♀	8 Tage lang täglich subkutane Injektion von 0,1—0,2 mg Thyroxin . . . . .	0	0,14
24 ♀	11 Tage lang täglich subkutane Injektion von 0,1—0,2 mg Thyroxin . . . . .	1,8	0,20
35 ♀	8 Tage lang täglich subkutane Injektion von 0,2—0,4 mg Thyroxin, total 2,1 mg Thyroxin	0	—
39 ♀	13 Tage lang täglich subkutane Injektion von 0,2—0,4 mg Thyroxin, total 3,2 mg Thyroxin	0,2	—
40 ♀	id.	0,2	—
	Mittelwert	0,44	

### C. Einfluss der einzelnen Hormone der Nebennierenrinde auf den Glykogenstoffwechsel der Leber und des Muskels.

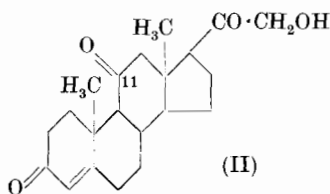
Nicht alle bis jetzt aus der Nebenniere krystallisiert erhaltenen Hormone beeinflussen den Zuckerumsatz. Diese Wirkung ist auf folgende Hormone beschränkt: Corticosteron (I), 11-Dehydro-corticosteron (II), 17-Oxy-corticosteron (III) und 17-Oxy-11-dehydro-

<sup>1)</sup> Dieses Tier erhielt am letzten Versuchstag keine Injektion von Nebennierenauszug.

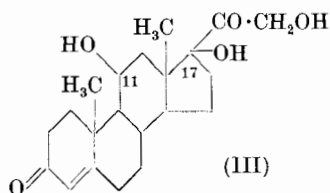
corticosteron (IV). Es sind dies alles Substanzen mit einem Sauerstoffatom in der Stellung 11. Die Einführung einer Hydroxylgruppe in die Stellung 17 scheint die Beziehung zum Glykogenstoffwechsel noch zu verstärken. Die Rindenhormone ohne Sauerstoffsubstitution am C-Atom 11 zeichnen sich durch geringe (nach einigen Autoren sogar durch keine) Wirkung auf den Zuckerstoffwechsel aus; sie beeinflussen aber sehr intensiv den Salz-Wasserhaushalt des Körpers und unterhalten das Leben von nebennierenlosen Tieren. Dazu gehören in erster Linie das Desoxy-corticosteron (V) und das Desoxy-corticosteron-acetat.



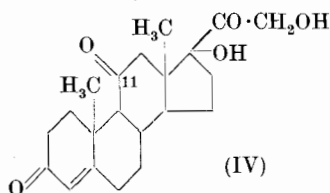
Corticosteron



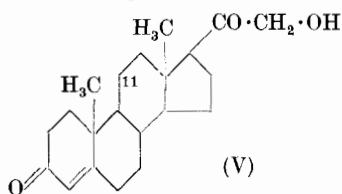
11-Dehydro-corticosteron



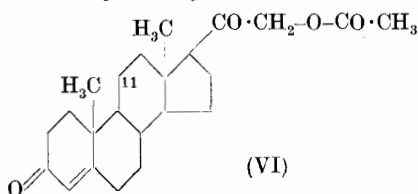
17-Oxy-corticosteron



17-Oxy-11-dehydro-corticosteron



Desoxy-corticosteron



Desoxy-corticosteron-acetat

Die Ungunst der Zeitverhältnisse verunmöglichte die Beschaffung der hier in Frage kommenden Hormone, speziell der uns besonders interessierenden Derivate des Corticosterons. Wir konnten daher nur Versuche mit Corticosteron, Desoxy-corticosteron und Desoxy-corticosteron-acetat anstellen. Da uns nur geringe Mengen dieser Substanzen zur Verfügung standen, haben wir uns vorerst auf eine milde Hyperthyreoidisierung beschränkt. In diesen Fällen, d. h. bei 6—8 Tage langer Zufuhr von Schilddrüse bzw. Thyroxin, konnten diese Rindenhormone die schädlichen Einflüsse auf den Glykogenstoffwechsel beseitigen, dies ganz besonders bei den weiblichen Ratten. Als wir aber die gleichen Versuche mit längerdauernder Zufuhr eines doppelt so jodreichen Schilddrüsenpräparates wiederholten, fanden wir Corticosteron, Desoxy-corticosteron und Desoxy-cortico-

steron-acetat in der benutzten Dosierung von 0,5 mg pro Tag und Tier vollkommen unwirksam. Für die Durchführung von Versuchen mit grösseren Mengen von Corticosteron reichte unser Vorrat an dieser Substanz nicht aus. Eine nähere Untersuchung des Corticosterons sowie besonders seiner in der Stellung 17 durch eine OH-Gruppe substituierten Derivate muss einer späteren Zeit vorbehalten bleiben.

**Tabelle 6.**

Einfluss des Cortico-, Desoxy-corticosterons sowie des Desoxy-corticosteron-acetats auf den Glykogenstoffwechsel der Leber bei kürzer- und längerdauernder Zufuhr von Schilddrüsenpulver bzw. von Thyroxin. Ernährung und Weiterbehandlung wie in Tabelle 1 angegeben.

Nr. und Geschlecht des Tieres	Schilddrüsen- bzw. Thyroxinbehandlung	Nebenbehandlung	Glykogen-gehalt	
			der Leber %	des Muskels %
A) Kurzdauernde Hyperthyreoidisierung				
27 ♀	6 Tage lang täglich subkutane Injektion von 0,2 mg Thyroxin, insgesamt 1,2 mg Thyroxin	Während der letzten 5 Tage subkutane Injektion von je 0,5 mg Corticosteron in 0,2 cm <sup>3</sup> Sesamöl. . . . .	1,80	—
13 ♀	8 Tage lang täglich Eingabe von 100 mg Schilddrüsenpulver (Jodgehalt 0,26%)	Während der letzten 4 Tage subkutane Injektion von je 0,5 mg Desoxy-corticosteron in 0,2 cm <sup>3</sup> Sesamöl	2,40	0,10
14 ♀	id.	id.	1,80	0,10
11 ♀	id.	Während der letzten 4 Tage subkutane Injektion von je 0,5 mg Desoxy-corticosteron-acetat in 0,2 cm <sup>3</sup> Sesamöl. . . . .	2,16	0,34
12 ♀	id.	id.	1,80	0,12
Mittelwert			2,0	0,17
B) Längerdauernde Hyperthyreoidisierung				
50 ♂	14 Tage lang tägliche Eingabe von 100–150 mg Schilddrüsenpulver, total 1800 mg (Jodgehalt = 0,48%)	Während der letzten 8 Tage subkutane Injektion von je 0,5 mg Corticosteron in 0,2 cm <sup>3</sup> Sesamöl . . . . .	0	—
51 ♂	id.	id.	0	—
52 ♂	id.	id.	0	—
48 ♂	id.	Während der letzten 7 Tage subkutane Injektion von je 0,5 mg Desoxy-corticosteron-acetat in 0,2 cm <sup>3</sup> Sesamöl. . . . .	0	—
49 ♂	id.	id.	0	—

In Übereinstimmung mit den Erfahrungen von *Long*, *Katzin* und *Fry* (l. c.) u. a. blieb das Corticosteron auch in unseren Ver-

suchen ohne jeden Einfluss auf das Muskelglykogen. Dies beweist zugleich, dass die hohen in der Leber gefundenen Glykogenmengen nicht etwa auf einer Abwanderung des Muskelglykogens oder auf einer Hemmung dessen Bildung beruhen können, denn der Mittelwert von 0,17 % Muskelglykogen entspricht (bei unserer Arbeitsweise) ungefähr der Norm.

### Zusammenfassung.

1. Ebenso wie ein Mangel an Insulin führt auch ein Überschuss von Schilddrüsenhormon zu einer dauernden Glykogenverarmung der Leber. Der feinere Mechanismus der Stoffwechselstörung der Leber bei der Hyperthyreose ist noch nicht abgeklärt. Auf jeden Fall kann der Glykogenmangel nicht allein auf einer erhöhten Zuckerverbrennung beruhen, denn die Leber erweist sich glykogenarm bzw. glykogenfrei bereits zu einer Zeit, wo die Zunahme der Energieproduktion noch kaum merklich eingesetzt hat. Die tiefere Ursache der Störung der Glykogenablagerung dürfte hormonaler Natur sein, wobei, wie es scheint, der Nebenniere eine massgebende Rolle zukommt. Ratten, welche neben dem Thyreoideahormon auch Nebennierenauszüge erhalten, vermögen selbst bei schwerer Schilddrüsenvergiftung fast normale Glykogenmengen in der Leber abzulagern.

Auf den Glykogenstoffwechsel des Muskels haben die Auszüge aus den Nebennieren keinen Einfluss.

2. Die Nebennieren sind als besonders empfindliche innersekretorische Organe bekannt und werden bei einer Verstärkung der Schilddrüsentätigkeit in Mitleidenschaft gezogen. Dafür spricht u. a. der Befund, wonach Auszüge aus den Nebennieren von hyperthyreoidisierten Tieren nicht imstande sind, der glykogenverarmenden Wirkung des Thyroxins entgegenzuwirken. In diesen Fällen bleibt die Leber glykogenfrei, als ob keine Zufuhr von Nebennierenextrakten stattgefunden hätte.

3. Corticosteron, Desoxy-corticosteron und Desoxy-corticosteron-acetat vermögen die nachteiligen Wirkungen einer milden Hyperthyreoidisierung auf das Leberglykogen zu beseitigen. Gegenüber der Wirkung grosser Dosen von Schilddrüsenhormon erwiesen sich diese Nebennierenrindensubstanzen in der benutzten Dosierung von 0,5 mg pro Tier und Tag als unwirksam.

Wir danken Herrn Prof. *Reichstein* für eine Probe Corticosteron, der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel (*Ciba*) für die freundliche Lieferung von Desoxy-corticosteron und Desoxy-corticosteron-acetat sowie der wissenschaftlichen Abteilung (Dr. *Jung*) der Firma Dr. *A. Wander A.G.* in Bern für eine grössere Anzahl Tiere. Herr Dr. *Laszt* (Fribourg) hatte die Freundlichkeit, dem einen von uns (*U.A.*) die von ihm verwendete Methode der Nebennierenentfernung zu demonstrieren.

Physiologisches Institut der Universität Bern (Hallerianum).