

pour obtenir le p_H convenable, c'est-à-dire variant entre 5 et 6. On peut introduire ensuite 1,2 cm³ d'une solution alcoolique de salicylaldoxime à 1%; puis on agite, on laisse déposer 20 minutes et on filtre à travers un tube filtrant séché à 105°. On lave à plusieurs reprises, alternativement avec de l'eau et de l'alcool; on sèche à 105° et l'on pèse comme d'habitude (facteur du cuivre = 0,1893)¹).

Voici quelques résultats choisis parmi ceux de nos nombreux essais:

Cu théor. mgr.	Cu trouvé	Différence mgr.	Différence %
2,0036	2,0030	- 0,0006	- 0,03%
2,0036	2,016	+ 0,012	+ 0,6%
2,0036	2,006	+ 0,003	+ 0,15%

Ni théor. mgr.	Ni trouvé	Différence mgr.	Différence %
2,019	2,013	- 0,006	- 0,3%
2,019	2,021	+ 0,002	+ 0,1%
2,019	2,030	+ 0,011	+ 0,55%

Genève, Laboratoire de Chimie Analytique et
de Microchimie de l'Université.

31. Zur Kenntnis des Cholesterinstoffwechsels der Nebenniere und dessen Beeinflussung durch das Schilddrüsenhormon

von I. Abelin.

(19. I. 44.)

Man spricht in der Chemie von Systemen der Elemente und in der Biologie von Systemen der Organe. Mit der Bezeichnung „System“ sollen in beiden Fällen gegenseitige Beziehungen und Abhängigkeiten zum Ausdruck gebracht werden. Recht enge physiologische Zusammenhänge bestehen z. B. zwischen den einzelnen Abschnitten des Verdauungssystems, ferner innerhalb des Gefäß-, Nerven-, Knochen-systems usw. Nach ähnlichen Gesichtspunkten lassen sich auch die organischen Hilfsstoffe des Körpers gruppieren, wobei man zu Ferment-, Vitamin- oder Hormonsystemen gelangt. Die innersekretorischen Drüsen bilden tatsächlich eine spezifische Gruppe von Organen, die einheitliche Abfuhrwege der Sekrete benutzen und einheitliche regulatorische Aufgaben übernehmen.

¹) Une bibliographie de l'emploi de l'éthylxanthate de potassium comme réactif a été donnée dans l'article de Mikrochemie que nous signalons au début de ce mémoire.

Wie in den sonstigen Organsystemen stehen auch die einzelnen Vertreter der endokrinen Drüsen bald in sehr naher, bald in etwas fernerer Beziehung zueinander. Als zwei naheverwandte innersekretorische Gebilde gelten seit langem die Schilddrüse und die Nebenniere. Die Wirkungen dieser beiden Drüsen kreuzen sich auf verschiedenen Wegen. Man weiss, dass die Schilddrüse vornehmlich das sympathische Nervensystem beeinflusst und sich somit an das Adrenalin anlehnt. Auf der anderen Seite beherrscht das Thyroxin genau so wie die Hormone der Nebennierenrinde den Wasser- und Salzstoffwechsel, den Eiweiss- und Zuckerumsatz sowie den Allgemeinzustand des Körpers. Die sogen. Ausfallserscheinungen nach der Entfernung der Schilddrüse oder der Nebennieren weisen mehrere ähnliche Merkmale auf. Darüber liegen in der Literatur sehr viele Beobachtungen vor, die neuerdings u. a. durch *Verzár*¹⁾ zusammengefasst wurden und auf die hier im Interesse einer Raumersparnis verwiesen werden soll.

Früher durchgeführte eigene diesbezügliche Versuche sprechen übereinstimmend im Sinne eines engen Zusammenhanges zwischen der Thyreoidea und der Nebenniere. Insbesondere wirkt sich eine künstliche Zufuhr von Thyroxin sehr ungünstig auf die Funktion der Nebennierenrinde aus. So konnte mit *Althaus*²⁾ nachgewiesen werden, dass zwar die normalen Nebennieren die schädlichen Folgen eines Thyroxinüberschusses abschwächen oder aufheben können, dass aber den Nebennieren hyperthyreoidisierter Ratten diese Eigenschaft nicht mehr zukommt. Daraus wurde damals auf eine Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion durch die Hyperthyreoidisierung geschlossen, wofür übrigens auch eine Reihe anderer experimenteller Beobachtungen sowie klinischer Feststellungen sprechen. In Weiterverfolgung dieser Befunde wurde der Einfluss des Thyroxins auf den Cholesteringehalt der Nebenniere untersucht. Für die Wahl des Cholesterins als Testobjekt sprachen folgende Überlegungen. Die Nebenniere und besonders ihr Rindenanteil wurde früher als ein Zentralorgan des Cholesterinstoffwechsels und der Cholesterinsynthese angesehen. Diese Vorstellung blieb unbewiesen, trotzdem wird man heute im Lichte der neuen Kenntnisse über die Struktur der Rindenhormone dem Cholesterinumsatz der Nebenniere volle Beachtung schenken dürfen.

Als Ergebnis der hier mitzuteilenden Versuche darf angeführt werden, dass eine künstliche Vermehrung des Thyroxins im Körper eine Verarmung der Nebennieren an Cholesterin herbeiführt. Bereits eine kurzdauernde Behandlung mit Schilddrüsenhormon veranlasst eine erhebliche Cholesterinverminderung in der Nebenniere. Ein vollständiges Verschwinden des Nebennieren-Cholesterins wurde aber niemals beobachtet. Man wäre in diesem Zusammenhang geneigt, in

¹⁾ *Verzár*, Schweiz. Med. Wochschr. 1943, 1163.

²⁾ *Abelin* und *Althaus*, Helv. 25, 205 (1941).

Analogie zu dem Eiweiss- oder Fettvorrat und anderen Vorratsquellen des Körpers von einem Reserve- und einem Grundcholesterin zu sprechen. Die Organreserven sind nach oben oder nach unten leicht verschiebbar; das eigentliche Baumaterial der Organe wird aber erfahrungsgemäss nur in schweren Fällen angegriffen. Es gehört zu den eigentümlichen Wirkungen des Thyroxins, dass es zuerst und zwar mit grosser Schnelligkeit und Intensität viele, wenn nicht die meisten Organreserven angreift. Das Nebennieren-Cholesterin macht davon keine Ausnahme. Es wird sehr frühzeitig angegriffen, doch erreicht die Cholesterinabnahme bald eine Grenze, die nur selten unterschritten wird. Im Durchschnitt wurde bei einer mittelstarken Hyperthyreoidisierung der Cholesteringehalt der Nebenniere um 45 % herabgesetzt. Ebenso wie bei der gleichzeitig damit anzutreffenden Verminderung des Leberglykogens, des Herz- und Muskelkreatins, des Fettgehaltes der Organe u. a. m. ist es auch hier nicht möglich zu entscheiden, ob die Abnahme auf einem gesteigerten Verbrauch oder auf einem gehemmten Wiederersatz beruht. Auf jeden Fall geht aus den vorliegenden Versuchen deutlich hervor, dass der Cholesterinstoffwechsel der Nebenniere durch die Schilddrüse massgebend beeinflusst wird.

Experimenteller Teil.

Die Literatur enthält nicht sehr viele Angaben über den quantitativen Gehalt der Organe an Cholesterin. Zudem ist deren Beurteilung mit Unsicherheiten bald technischer, bald sachlicher Natur behaftet. Die älteren Analysenresultate sind wegen ihrer methodischen Fehlermöglichkeiten nur teilweise verwertbar; aus der jüngeren Zeit liegen noch relativ wenig Untersuchungen vor. In sachlicher Hinsicht erweist sich eine Erzielung mehr oder weniger konstanter Cholesterinwerte bei den einzelnen Tieren als nicht durchführbar; wie etwa der Glykogengehalt der Leber ist auch der Cholesteringehalt der Nebenniere beträchtlichen physiologischen Schwankungen unterworfen. Ernährungsart, Ernährungszustand (d. h. Zeitpunkt nach der Nahrungsaufnahme), Geschlecht, Temperatur der Umgebung, zum Teil auch Jahreszeit u. a. m. erweisen sich von nicht zu verkennendem Einfluss. Aus diesem Grunde können nur Vergleichsversuche Geltung haben und zwar wenn sie in grösserer Zahl angestellt werden. Auf all diese Faktoren wurde nach Möglichkeit Rücksicht genommen.

Zu den Cholesterinbestimmungen dienten lebendfrische Nebennieren von Ratten. Nach Ermittlung des Feuchtgewichtes wurden die Organe mit wasserfreiem Natriumsulfat innigst verrieben und bei etwa 50° getrocknet. Das gewonnene Pulver wurde einer Extraktion nach *Bloor* mit Alkohol und Äther unterworfen und im Verdampfungsrückstand das Cholesterin in üblicher Weise kolorimetrisch bestimmt. Ohne Ausnahme wurden Doppelbestimmungen mit verschiedenen Mengen des Chloroformauszuges gemacht. Vergleichsversuche zeigten später, dass auf das vorherige Trocknen der Organe mit Natriumsulfat verzichtet werden darf. In diesem Fall wurden die Nebennieren in verschliessbaren Gläschen zerkleinert, gewogen und wie oben weiterbehandelt. Durch Kontrolle der letzten Chloroformauszüge mittelst Essigsäure-anhydrid und konz. Schwefelsäure konnte mehrmals festgestellt werden, dass durch eine 4—5-malige Extraktion des Alkohol-Ätherrückstandes mit kleinen Mengen warmem Chloroform das gesamte Cholesterin erfasst wird.

Die Hyperthyreoidisierung erfolgte meistens mit Hilfe von Thyroxin, das subkutan oder intramuskulär eingespritzt wurde. Bei den langandauernden Versuchen wurde ein Schilddrüsenpulver der Firma *Riedel* verwendet.

Der normale Cholesteringehalt der Rattennebennieren.

Der Festsetzung der Normalwerte des Cholesteringehaltes der Nebenniere dienten 15 Ratten verschiedenen Alters und beiderlei Geschlechts, die zu verschiedenen Jahreszeiten untersucht wurden. Vor dem Töten blieben die Tiere während 16 Stunden ohne Futter. Wie Tabelle 1 zeigt, sind recht grosse individuelle Unterschiede im physiologischen Cholesteringehalt der Nebenniere unvermeidbar; in den meisten Fällen wird eine Cholesterinmenge von $\pm 3\%$ angetroffen, mit einem durchschnittlichen Wert von 3,35%.

Tabelle 1.

Cholesteringehalt der Nebennieren von normalen unbehandelten Ratten
(Kontrollversuche)

Nr. und Geschlecht des Tieres	Cholesteringehalt der beiden Nebennieren, bezogen auf das Frischgewicht	Frischgewicht der beiden Nebennieren	Nr. und Geschlecht des Tieres	Cholesteringehalt der beiden Nebennieren, bezogen auf das Frischgewicht	Frischgewicht der beiden Nebennieren
43 ♀	1,32%	45,1 mg	175 ♀	5,77%	35,1 mg
44 ♀	3,44%	32,1 mg	176 ♀	3,98%	44,3 mg
115 ♂	3,57%	32,4 mg	177 ♀	4,00%	44,8 mg
116 ♂	3,20%	26 mg	201 ♀	3,30%	44,4 mg
117 ♂	2,84%	26,9 mg	202 ♂	2,45%	20 mg
120 ♂	3,60%	27,2 mg	223 ♀	2,50%	39,8 mg
121 ♂	3,50%	34 mg	224 ♂	3,81%	22,5 mg
174 ♀	3,04%	46,9 mg	Mittelwert:	3,35%	34,7 mg

Einfluss einer Behandlung mit Thyroxin auf den Cholesteringehalt der Nebenniere.

Ohne Ausnahme führt selbst eine kurzdauernde Hyperthyreoidisierung zu einer Cholesterinverarmung der Nebenniere. Dazu genügt bereits eine einmalige Injektion von 0,4 mg Thyroxin pro 100 g Körpergewicht. Auch in dieser Reaktionsweise kommt die bekannte hohe Empfindlichkeit der Nebenniere zum Ausdruck. Die Einspritzung grösserer Thyroxinmengen führt zu keiner weiteren nennenswerten Verminderung des Nebennieren-Cholesterins. Wie oben erwähnt, darf vermutet werden, dass sich der Hauptangriff des Schilddrüsenhormons gegen gewisse Fraktionen des adrenalen Gesamtcholesterins richtet. Ob gerade die Rindenhormone oder das „indifferente“ Cholesterin der Nebenniere in erster Linie betroffen werden, ist nicht zu entscheiden. Die typischen Krankheitserscheinungen der Hyperthyreoidisierung sprechen allerdings im Sinne einer starken Beeinträchtigung der innersekretorischen Leistungsfähigkeit der Nebenniere, d. h. eines möglichen Übergriffes der Schädigung auf die steroiden Hormone der Nebenniere. S. Tab. 2.

Einfluss von Schilddrüsenpulver auf das Nebennierencholesterin.

Der hemmende Einfluss des Schilddrüsenhormons auf die Anhäufung von Nebennieren-Cholesterin kommt auch bei längerdauernder Verfütterung von Thyreoidea-Substanz zum Ausdruck. 7 Versuchstiere wurden während über 2 Monaten mit einem getrockneten Schilddrüsenpräparat der Firma *Riedel* mit einem Jodgehalt von 0,172% behandelt. Allerdings erhielten die Tiere zugleich verschiedene antithyreotoxische Substanzen, welche ihnen das Überleben dieser schweren Vergiftungen ermöglichten. Trotzdem gelang es nicht, den Cholesteringehalt der Nebenniere auf die normale Höhe zu bringen. Mit einem durchschnittlichen Gehalt von 2,30% Cholesterin weisen die Nebennieren dieser Tiere einen Verlust von etwa $\frac{1}{3}$ ihres physiologischen Cholesterinvorrates auf. S. Tab. 3.

Tabelle 2.

Cholesteringehalt sowie Gewicht der beiden Nebennieren von Ratten, die mit subkutanen Thyroxininjektionen behandelt wurden.

Der Cholesteringehalt bezieht sich auf das Frischgewicht der Nebennieren.

Nr. und Geschlecht des Versuchstieres	Subkutane Injektion von mg Thyroxin pro 100 g Körpergewicht		Cholesteringehalt der beiden Nebennieren	Frischgewicht der beiden Nebennieren
	am ersten Versuchstage	am zweiten Versuchstage		
1 ♂	0,4 mg Thyroxin	0,6 mg Thyroxin	1,88%	35,6 mg
4 ♂	0,4 mg „	0,6 mg „	1,54%	32 mg
5 ♂	0,4 mg „	0,6 mg „	1,16%	25,8 mg
9 ♂	0,4 mg „	—	1,31%	19,7 mg
10 ♂	0,4 mg „	—	2,10%	40,1 mg
11 ♂	0,4 mg „	—	1,52%	31,8 mg
12 ♂	0,4 mg „	—	1,13%	33,6 mg
13 ♂	0,4 mg „	—	1,54%	25,8 mg
14 ♂	0,4 mg „	—	1,65%	26 mg
15 ♂	0,4 mg „	—	1,79%	34,4 mg
68 ♂	0,6 mg „	0,6 mg „	1,93%	30,3 mg
69 ♂	0,8 mg „	0,8 mg „	2,05%	30,9 mg
70 ♂	1,0 mg „	1,0 mg „	1,78%	39,2 mg
71 ♂	1,2 mg „	1,2 mg „	2,96%	33 mg
72 ♂	0,6 mg „	0,6 mg „	2,45%	32,8 mg
73 ♂	0,6 mg „	0,6 mg „	2,24%	36,2 mg
Mittelwert:			1,81%	31,7 mg

Tabelle 3.

Cholesteringehalt und Gewicht der beiden Nebennieren von Ratten, die während längerer Zeit mit Schilddrüsenpulver behandelt wurden.

Nr. und Geschlecht des Tieres	Dauer der Schilddrüsenfütterung	Insgesamt verfütterte Schilddrüsenmenge	Cholesteringehalt der Nebennieren bezogen auf das Frischgewicht	Frischgewicht der beiden Nebennieren
246 ♂	63 Tage	8,7 g	3,38%	31 mg
249 ♂	63 Tage	8,7 g	2,40%	60 mg
252 ♀	63 Tage	7,4 g	2,12%	57,7 mg
253 ♀	63 Tage	7,4 g	1,71%	39,9 mg
254 ♀	63 Tage	7,3 g	1,92%	24,4 mg
255 ♀	63 Tage	7,3 g	2,17%	48,6 mg
Mittelwert:			2,30%	43,6 mg

Die hier mitgeteilten, in Prozentzahlen ausgedrückten Cholesterinverluste beruhen nicht etwa auf einer Erhöhung des Nebennierengewichtes. Thyroxin verursacht nämlich eine Vergrößerung der Nebennieren, doch erst bei langdauernder Zufuhr. Ein- bis zweimalige Behandlungen mit Schilddrüsenhormon lassen das Gewicht der Nebennieren unbeeinflusst. Man erkennt dies beim Vergleich der durchschnittlichen Nebennierengewichte der Normaltiere (34,7 mg, Tabelle 1) mit denjenigen der mit Thyroxin behandelten Tiere

(31,7 mg, Tabelle 2). Eine Erhöhung des Nebennierengewichtes ist dagegen bei den Ratten der Tabelle 3 feststellbar, wo die über 2 Monate andauernde Schilddrüsenverfütterung eine durchschnittliche Erhöhung des Nebennierengewichtes um 25,6% und eine Cholesterinabnahme von 31,4% ergab. Doch muss betont werden, dass hier sehr wirksame Entgiftungsmittel des Thyroxins benutzt wurden, die den schädlichen Einfluss der Hyperthyreosisierung bis zu einem sehr erheblichen Grade ausgleichen konnten.

Zusammenfassung.

Die quantitative chemische Zusammensetzung der Nebenniere sowie deren Cholesteringehalt unterliegen zahlreichen Schwankungen. Dieselben sind der Ausdruck der hohen Empfindlichkeit der Nebenniere vielen äusseren und inneren Einflüssen gegenüber. Zu den massgebenden hierin Betracht fallenden Faktoren gehört das Schilddrüsenhormon. Eine selbst kurzdauernde Zufuhr von Thyroxin setzt den normalen Cholesterinvorrat der Nebenniere herab. Im Mittel aus 16 Versuchen ergab sich eine Erniedrigung des Nebennieren-Cholesterins um 46%.

Bei langdauernder natürlicher oder künstlicher Hyperthyreose stellen sich auf verschiedenen Gebieten Ausgleichs- und Abwehrvorgänge des Körpers ein. Zu denselben darf auch die recht häufig feststellbare Vergrösserung des Nebennierengewichtes gezählt werden. Dadurch kann die absolute, weniger aber die prozentuelle Cholesterinmenge wieder annähernd normal werden.

Inwiefern durch das Schilddrüsenhormon neben dem Gesamtcholesterin auch die steroiden Nebennierenrindenhormone beeinflusst werden, lässt sich zur Zeit nur biologisch, nicht aber analytisch-chemisch ableiten. Die experimentellen und klinischen Beobachtungen sprechen für eine Abschwächung der Nebennierenfunktion bei längerdauernder Erhöhung der Schilddrüsentätigkeit.

Die Arbeit wurde mit Unterstützung des *Dr. Spirig-Fonds* der Medizinischen Fakultät der Universität Bern ausgeführt. Der Stiftung sei auch an dieser Stelle bestens gedankt.

Physiologisches Institut der Universität Bern.
