

Zur Biochemie der Schilddrüsenvorgänge II¹: Pflanzliche Kropfnoxe und Thioharnstoffe

Von THEODOR WAGNER-JAUREGG und JULIUS KOCH

Aus der Biochemischen Abteilung des Chemotherapeutischen Forschungsinstituts „Georg-Speyer-Haus“, Frankfurt a. M.
(Z. Naturforsch. **2b**, 14—19 [1947]; eingegangen am 27. Oktober 1946)

Die im Trockenweißkraut vorkommende Kropfnoxe wird durch haushaltsübliches Kochen zerstört. Durch Wasserdampfdestillation verliert das Kraut rund 50% seines Gesamtschwefelgehaltes sowie seine strumigene Aktivität. Eine Isolierung der wahrscheinlich S-haltigen Noxe ist bisher nicht gelungen.

Die Noxe des getrockneten Weißkrautes ist im Gegensatz zu der des weißen Senfsamens in heißem Alkohol unlöslich.

Das Senfölglykosid *Sinalbin* scheint bei Anwesenheit von Myrosinase die Schilddrüse im Sinne einer Struma diffusa parenchymatosa zu beeinflussen.

Die Reizschwelle des in kürzester Zeit basedowifizierend wirkenden *Allylthioharnstoffs* liegt bei gewöhnlichen Kaninchen zwischen 30 und 40 mg pro 1 kg Körpergewicht, für Angorakaninchen darunter. Allylthioharnstoff verändert die Schilddrüse zunächst im Sinne einer Struma diffusa parenchymatosa, die aber sehr schnell in eine Struma basedowifacata übergeht. Tyronorman beeinflusst die Allylthioharnstoffwirkung, wenn es gleichzeitig mit der chemischen Noxe verabfolgt wird; die Drüse verharrt dabei in einem Präbasedowzustand.

Dijodtyrosin ruft unter den gleichen Bedingungen eine ähnliche, aber stärkere Wirkung hervor. Bei kurzfristiger Behandlung einer bereits längere Zeit durch Allylthioharnstoff geschädigten SD kommt es zur Ausbildung einer SD, die histologisch der Jodbasedow-Struma gleicht. *Benzylthioharnstoff* verändert die SD vorwiegend im Sinne einer Struma diffusa parenchymatosa und steht somit in seiner Wirkung der im Weißkraut vorhandenen Kropfnoxe nahe. Auch für Benzylthioharnstoff scheint die Reizschwelle im gleichen Größenbereich wie beim Allylthioharnstoff zu liegen.

Die chemische Natur der in Amerika im Jahre 1928 beschriebenen Kohlkropfnoxe² ist noch immer unbekannt. In Fortführung einer Arbeit von E. Maschmann³ beschäftigten wir uns mit der Isolierung der pflanzlichen kropferzeugenden Substanz.

Da uns frischer Kohl nicht in ausreichender Menge zur Verfügung stand, gingen wir von Trockenweißkraut der Firma „Helvetia“, Groß-Gerau, mit einem Gesamt-Schwefelgehalt von 1,3—1,6% S aus⁴. Durch Behandeln mit kaltem dest. Wasser oder feuchtem Äther blieb der Schwefelgehalt des Krautes unverändert, dagegen ließ sich durch Wasserdampfdestillation ungefähr die Hälfte der ursprünglich vorhandenen Schwefelmenge abtreiben, mit Diäthylenglykol 68,8% und mit Diacetonalkohol 56,3% des Gesamtschwefels extrahieren. In Ansätzen von 150 g gewannen wir aus dem Kraut

durch Wasserdampfdestillation 6—8 l Destillat. Dieses wurde mit Äther erschöpfend extrahiert, der Äther-Rückstand in absol. Äther gelöst, mit Aceton versetzt und nach 12-stdg. Stehenlassen im Eisschrank ein unbedeutender Niederschlag von Kohlenwasserstoffen abgetrennt. Die Äther-Aceton-Lösung ließ sich in eine neutrale und saure, zum Teil aus Fettsäuren bestehende Fraktion trennen, wovon nur letztere schwefelhaltig war. Obwohl 9 kg Trockenweißkraut verarbeitet wurden, gelang es nicht, eine einheitliche S-haltige Substanz zu erhalten.

Im Gegensatz zu Trockenweißkraut und zu bei 100° C getrocknetem Trockenweißkraut, das nach der Trocknung durch Wasserzusatz auf den Anfangsfeuchtigkeitsgehalt gebracht wurde, erzeugte der bei 100° getrocknete Rückstand der Wasserdampfdestillation, an Kaninchen verfüttert, keinerlei Veränderung der Schilddrüse.

¹ I. Mitteilg.: Th. Wagner-Jauregg u. E. Schreiber, *Biochem. Z.* **317**, 21 [1944]. Die vorliegende II. Mitteilung war bereits Anfang 1945 abgeschlossen; der äußeren Verhältnisse wegen gelangt sie erst jetzt zur Veröffentlichung.

² A. M. Chesney, T. A. Clawson u. B. Webster, *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **43**, 261, 278, 291 [1928].

³ Mitteilg. Georg-Speyer-Haus Frankfurt/M., Heft **44** S. 1 [1944], Verlag G. Fischer, Jena.

⁴ Für frisches Weißkraut werden 0,30—0,44% organischer Schwefel angegeben. C. Wehmer „Die Pflanzenstoffe“, 2. Aufl., S. 402, Fischer, Jena 1929.

Die im Trockenweißkraut vorhandene Kropfnoxe ist somit beständig gegen trockene Hitze von 100° ⁵, verschwindet aber bei längerer Einwirkung von Wasserdampf. Es war nun zu entscheiden, ob die Kropfnoxe dabei inaktiviert bzw. herausgelöst wird oder ob sie sich verflüchtigt. Zu diesem Zweck wurde Trockenweißkraut auf dem Dampfbad in einem Kochtopf mit Wasser so lange gedämpft, bis es gargekocht war, anschließend bei 80° getrocknet und in dieser Form an Kaninchen verfüttert. Es zeigte sich, daß durch ausschließliches Füttern mit diesem *gekochten Trockenweißkraut keine Veränderung der Schilddrüse* hervorgerufen werden konnte. Dies ist bemerkenswert, da *gekochtes, frisches Weißkraut eine größere strumigene Wirksamkeit entfaltet als nicht getrocknetes*, weil mit der Kochbrühe anti-strumigene Substanzen entfernt werden⁶. Die Trocknung des WK bedeutet offenbar einen Aufschließungsvorgang, bei dem die Noxe besser wasserlöslich und daher mit dem Kochwasser auswaschbar wird.

Nach E. Maschmann³ ist die in getrocknetem Weißkraut vorhandene Kropfnoxe bei Zimmertemperatur in Petroläther, Aceton und absol. Alkohol unlöslich. Um über die Löslichkeit der Noxe in heißem Alkohol Aussagen machen zu können, wurde ein Trockenweißkraut verfüttert, das nach der Perkolation mit kaltem Petroläther und Alkohol, anschließend zweimal mit heißem Alkohol ausgekocht worden war. Da so extrahiertes WK die gleiche strumigene Wirkung entfaltete wie normales Trocken-WK, wird die *Noxe des getrockneten Weißkrautes auch durch heißen Alkohol nicht herausgelöst*.

Dagegen fand E. Maschmann³, daß entfetteter und mit heißem Alkohol erschöpfend extrahierter Senfsamen, im Gegensatz zu unbehandeltem, im Kaninchenversuch strumigen unwirksam, höchstens aber schwach wirksam ist. Bei der Behandlung von weißem Senfsamen mit heißem Alkohol geht das Senfölglykosid *Sinalbin* in Lösung; es erschien möglich, daß dieses zur kropferzeugenden Substanz in Beziehung stehen könnte. Maschmann gibt aber an, daß Sinalbin, mit und ohne Myrosinase (dem sinalbinspaltenden Ferment), keinen Kropf

⁵ E. Maschmann³ gibt an, daß die in frischem Weißkraut vorkommende Noxe Temperaturen von $50-60^{\circ}$ C übersteht.

⁶ D. Marine, E. J. Baumann u. A. Cipra, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **26**, 822 [1928/29]. F. Blum, Endokrinologie, Bd. **19**, Heft 1/2, S. 19 [1937]. F. Hüter, Z. Naturforschg. **1**, 283 [1946].

⁷ Die Methoden der Fermentforschung, Lief. I., S. 167 [1940].

erzeugt. Zur Klärung dieser Frage hielten wir weitere Versuche für angebracht.

Sinalbin, nach E. Bamann und K. Myrbäck⁷ mit einer Ausbeute von etwa 2% aus weißem Senfsamen durch erschöpfende Extraktion mit Alkohol dargestellt und Myrosin, nach den Angaben der gleichen Autoren⁸ in wässriger Lösung gewonnen, wurden den Tieren durch Schlundsonde zugeführt. Während die perorale Applikation von 3,6 g Sinalbin in Tagesdosen von 150 mg keinen Einfluß auf die SD ausübte, reagierte diese bei gleichzeitiger Anwesenheit von Myrosinase mit einer geringen Schilddrüsenvergrößerung, Jodverminderung und etwas Kolloidschwund. Das histologische Bild der SD deutete auf eine schwach strumigene Wirkung hin und zwar auf eine beginnende Entartung der Drüse im Sinne einer Struma diffusa parenchymatosa. Zur peroralen Verabreichung einer größeren Menge von Sinalbin (35 g) verfütterten wir dieses in Form von Weizenmehlkeks⁹ über einen Zeitraum von 50 Tagen verteilt; es wurde keine vergrößerte Schilddrüse erhalten. Wir stellten aber seither fest, daß auch die kropferzeugende Wirkung von weißem Senfsamen und Trockenweißkraut in Gegenwart von Weizenmehl stark abgeschwächt ist¹⁰; dieses wirkt demnach bezüglich der pflanzlichen Kropfnoxe antistrumigen.

Im Hinblick auf die *histologische Struktur* der Schilddrüse ist aber Weizenmehl nicht indifferent. Bei vermehrter Epithelbildung erschienen die Follikel in ihrer Gestalt verzerrt (Abb. 1) und waren im Falle eines weiteren Kaninchens auch sehr kolloidarm. Eine makroskopische Vergrößerung der Drüse trat nicht auf, wohl aber eine Verfärbung nach Rot. Wir haben die Befunde der Schilddrüsenveränderung nach Mehlfütterung seither durch weitere Versuche ergänzt¹⁰.

Da uns eine Fortsetzung der Arbeit in der bisher geschilderten Richtung aus äußeren Gründen nicht möglich war, wandten wir uns nun der Prüfung des Einflusses von *Thioharnstoffen* auf die Kaninchenthyreoiden zu. Diese Stoffe entstehen vermutlich im tierischen Organismus auf dem Wege der Entgiftung von Senfölen mit Ammoniak: $RNCS + NH_3 = RHN \cdot CS \cdot NH_2$. Senföle kommen in vielen Gemüsepflanzen in Form von Thioglykosiden gebunden vor; die chemische Natur der im Weiß-

⁸ Ebenda, S. 1835 [1940].

⁹ Tagesdosis: 80 g Weizenmehl vom Typ 1050 und 40 ccm dest. Wasser wurden mit 700 mg Sinalbin (die bezüglich des Senfölschwefels 100 mg Allylthioharnstoff aliquot sind) angeteigt, zu Keks geformt und bei 60° C etwa 16 Stdn. getrocknet.

¹⁰ Th. Wagner-Jauregg u. F. Hüter, Z. Naturforschg. **1**, 392 [1946].

Tier Nr.	Geschl.	Chemische Noxe			Gewicht		Leber		Schilddrüse			Histologischer Befund	
		pro die Körpergewicht	= pro 1 kg Körpergewicht	insgesamt Tage	Anfangsgewicht g	Endgewicht g	Aussehen	red. L.-Gewicht g	Aussehen	Frisch- u. d. SD-Gewicht g	Jodgeh. mg %		
406	♂	Benzyl-thioharnstoff 75 mg	31,85 mg	5,40 g 72 Tage	2380	1780	ge- tigert	26,4	blaß- rot	0,20	124	3,59	Mitteltroße, regelmäßige, kreisrunde Follikel, die meist noch Kolloid enthalten. Die Epithelzellen sind flach, der Kern in Querschnitt und Aufsicht dunkel (Abb. 2).
418	♀	Benzyl-thioharnstoff 75 mg	60,00 mg	12,45 g 83 Tage	2500	2500	normal	21,8	rot Ein- gg. v. dkl.	0,21	84	0	Die Follikel sind zum großen Teil klein. Das Epithel ist groß und blaß. Bild einer Struma diffusa parenchymatosa. In der SD sind rotbraune, hämatomähnliche Körnchen eingelagert (Abb. 3).
402	♂	Allyl-thioharnstoff 70 mg	28,57 mg	6,93 g 90 Tage	2450	2410	dkl.- braun	35,3	rot	0,20	83	12,69	Bild einer normalen Schilddrüse.
420	♂	Allyl-thioharnstoff 75 mg	30,49 mg	7,20 g 96 Tage	2460	2430	dkl.- braun	24,7	blaß- rot	0,30	140	0	Kleine bis mittelgroße leere oder nur wenig Kolloid enthaltende Follikel. Die Epithelzellen sind kubisch und aufgelockert. Die Kerne sind groß und dunkel, nur wenige hell.
428	♀	Allyl-thioharnstoff 150 mg	61,70 mg	1,80 g 12 Tage	2430	2535	normal	27,3	rot	0,25	98,9	0,50	Follikel groß, einzelne erheblich vergrößert; sie enthalten nur feinflockige Kolloidreste. Die Epithelzellen sind groß, ihr Protoplasma ist aufgelockert. Kerne groß und blaß (Abb. 4).
403	♀	Allyl-thioharnstoff 150 mg	53,57 mg	3,60 g 24 Tage	2800	2080	normal	—	rot	0,25	118	0	Größe, fast völlig kolloidfreie Follikel. Die Epithelzellen sind groß, ihr Protoplasma aufgelockert. Kerne groß und blaß.
412	♂	Allyl-thioharnstoff 100 mg	50,51 mg	5,70 g 57 Tage	1980	1730	normal	56,7	rot	0,28	160	0,95	Stark vergrößerte, fast völlig kolloidfreie Follikel. Die Epithelzellen sind groß, ihr Protoplasma aufgelockert.
423	♂	Allyl-thioharnstoff 100 mg	44,00 mg	2,40 g 24 Tage	2270	1370	dkl.- braun	43,3	rot bis sattrot	0,27	197	0	Vergrößerte, fast völlig kolloidfreie Follikel. Das Kolloid ist sehr blaß. Die Epithelzellen sind flach, ihr Kern ist dunkel, z. Tl. auch hell (Abb. 5).
415	♂	Allyl-thioharnstoff 100 mg	43,10 mg	5,40 g 54 Tage	2320	2280	normal	31,1	rot	0,47	206	3,40	Stark vergrößerte, noch etwas kolloidhaltige Follikel. Das Kolloid ist blaß, die Epithelzellen sind groß, kubisch, blaß und aufgelockert, die Kerne sind groß.
417	♂	Allyl-thioharnstoff 100 mg	43,86 mg	3,50 g 35 Tage	2280	2730	normal	34,8	rot	0,40	146	0	Mitteltroße, fast kolloidfreie Follikel, nur einzelne enthalten feinflockige Kolloidreste. Die Epithelzellen sind kubisch, groß und aufgelockert, die Kerne groß, hell und dunkel.
413	♂	Allyl-thioharnstoff 100 mg	50,00 mg	4,00 g 41 Tage	2000	1560	tief- dkl.	29,5	rot	0,14	86	nicht ermittelt	Große kolloidarme Follikel. Noch vorhandenes Kolloid ist blaß und feinkörnig. Die Epithelzellen beginnen sich aufzulockern. Die Kerne sind groß und hell.
422	♂	Allyl-thioharnstoff 100 mg	40,80 mg	5,50 g 55 Tage	2450	2060	dkl.- braun	28,6	rot	0,56	272	0	Follikel verzerrt, z. Tl. kolloidfrei, oder enthalten nur feinkörnige Massen. Epithelzellen groß, z. Tl. ausgefranst; Kerne groß und dunkel.

Tab. I: Der Einfluß von Allyl- und Benzylthioharnstoff auf die Kaninchenschilddrüse.

Alle Versuche wurden in der Zeit zwischen Dezember 1943 und Mai 1944 durchgeführt. Die Tiere wurden noxenfrei ernährt mit: 10 g Hafer pro die (Kan. 415 erhielt 20 g Hafer), Dickwurz oder Karotten und Heu ad libitum. Nr. 418 und 420 waren Angorakaninchen.

* Der Normalwert des (auf 1 kg Körpergewicht) reduzierten SD-Gewichtes für unsere noxenfrei ernährten Tiere betrug etwa 40—60 mg.

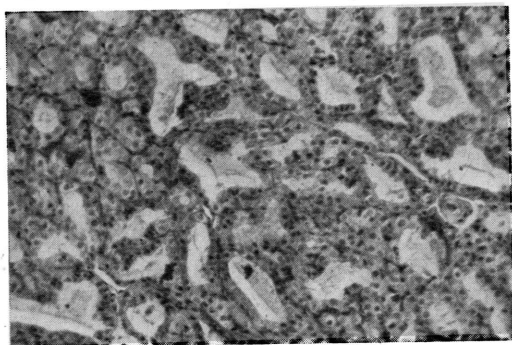


Abb. 1. Kaninchen 414. 55 Tage täglich mit 80 g Weizenmehlplätzchen gefüttert (vergr. 150/1).

kraut vorkommenden Senföle ist allerdings noch nicht bekannt¹¹.

Durch tägliche Verfütterung von 20 mg *Allylthioharnstoff* konnte T. H. Kennedy¹² bei Ratten eine starke Vergrößerung der Schilddrüse hervorrufen; nach acht Wochen ließ sich eine Gewichtszunahme auf das 3—4-fache feststellen. Th. Wagner-Jauregg und E. Schreiber¹³ bestätigten diesen Befund an Kaninchen; histologisch zeigten die nach mehrwöchentlicher Allylthioharnstoffzufuhr erhaltenen Schilddrüsen *basedowähnliche* Bilder, während der *Kohlkropf* in seinem ersten Stadium eine *Struma diffusa parenchymatosa* ist, die erst nach langer Zeit in einen Basedow-Zustand übergeht; daher wurde der primäre Kohlkropf von F. Blum¹⁴ als *Präbasedow*-Zustand bezeichnet.

Es erschien wünschenswert festzustellen, ob beim Allylthioharnstoffkropf ähnliche Phasen der Entwicklung durchlaufen werden. Zu diesem Zweck behandelten wir 6 mit noxenfreiem Normalfutter ernährte Kaninchen in folgender Weise mit wässriger Allylthioharnstofflösung: je zwei Tiere erhielten eine kleine Dosis, nämlich 28—30 mg pro 1 kg

¹¹ Der Gehalt an ätherischem Öl im Weißkohl wird zu 0,285% angegeben: C. Wehner „Die Pflanzenstoffe“ I, S. 402, Verlag Fischer, Jena [1929]. W. Diemaier u. J. Koch zeigten (Z. Unters. Lebensmittel 80, 305 [1940]), daß Gemüse Schwefelverbindungen enthalten, die nach Behandeln mit Alkalien bestimmter Konzentration mit Wasserdämpfen flüchtig sind. Schon beim haushaltsüblichen Kochen der *Brassica*-Arten entstehen solche Stoffe, die den sogenannten „Kohlgeruch“ ausmachen, worauf auch F. Lauersen u. W. Orth hingewiesen haben (Gemeinschaftsverpflegung und Kochwissenschaft „Angewandte Kochwissenschaft“, Heft 4, S. 94 [1943]).

¹² Nature [London] 150, 233 [1942].

¹³ Biochem. Z. 317, 21 [1944].

¹⁴ Letzte Mitteilung, Schweiz. med. Wschr. 1943, 1046.

Körpergewicht, je zwei weitere 43—44 mg/kg Körpergewicht und 50—53 mg/kg Körpergewicht subcutan injiziert.

Die Ergebnisse (Tab. 1) lehren, daß die zugeführte Gesamtmenge Allylthioharnstoff für die strumigene Wirkung nicht allein ausschlaggebend ist. Es ist keine kumulative Wirkung zu beobachten, vielmehr scheint eine Reizschwelle zu bestehen, die zwischen 30 und 40 mg Allylthioharnstoff pro 1000 g Körpergewicht liegt. Die Zuführung von 44 mg/kg Körpergewicht pro die führte schon nach 24 Tagen zu einer Entartung der Drüse, während ein unterschwelliger Reiz, ausgelöst durch Applikation von 28,5 mg/kg, selbst nach 3 Monaten ohne Wirkung blieb.

Eine Ausnahme hiervon machte ein Angorakaninchen, das schon auf 30,5 mg Allylthioharnstoff täglich pro 1 kg Körpergewicht mit einer sehr deutlichen Schilddrüsenvergrößerung reagierte, ähnlich wie in unseren früheren Versuchen ein Angoratiertier mit 41,3 mg/kg Körpergewicht¹³. Diese Rasse scheint demnach besonders empfindlich gegen Allylthioharnstoff zu sein, während für die pflanzliche Kropfnoxe E. Maschmann wie auch Th. Wagner-Jauregg gerade das Umgekehrte beobachteten.

Die histologischen Bilder zeigten vergrößerte, fast kolloidfreie Follikel; stark verzerrte Follikel, wie sie Wagner-Jauregg u. Schreiber¹³ früher bei einem Versuchstier nach einer Gesamtzufuhr von 2,6 g Allylthioharnstoff beobachten konnten, traten diesmal nicht auf. Sämtliche Tiere reagierten auf Allylthioharnstoff mit einer Gewichtsabnahme, mit Ausnahme derjenigen, die mit einer unterschwelligen Dosis behandelt wurden.

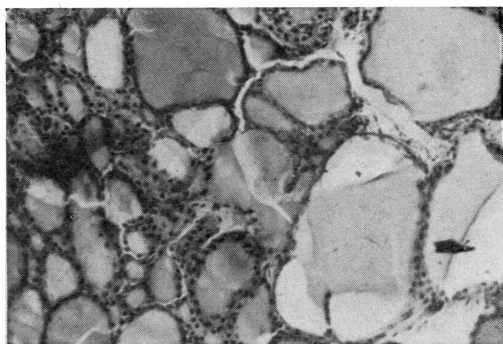


Abb. 2. Kaninchen 406. 72 Tage täglich subcutan 31,85 mg Benzylthioharnstoff pro 1 kg Körpergewicht (vergr. 150/1).

Bei einer kurzfristigen (12 Tage) Behandlung mit täglich 61,7 mg Allylthioharnstoff pro 1 kg Körpergewicht kam es ebenfalls zu einer deutlichen Vergrößerung der SD auf etwa das Doppelte des Normalgewichtes¹⁵ (Kan. 428, Tab. 1). Die Drüse war aber histologisch nicht als reine Basedowstruma anzusprechen, sondern stand einer Struma

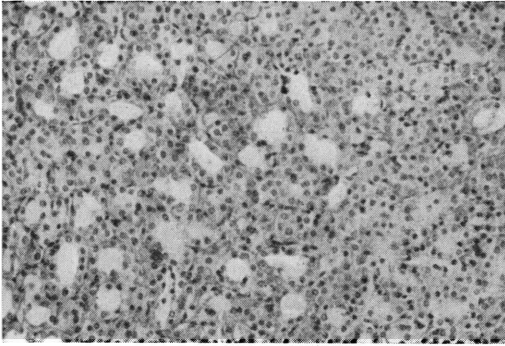


Abb. 3. Kaninchen 418. 83 Tage täglich subcutan 60 mg Benzylthioharnstoff pro 1 kg Körpergewicht (vergr. 150/1).

diffusa parenchymatosa nahe (Abb. 4). Demnach stellt diese wahrscheinlich die erste Form der durch Allylthioharnstoff geschädigten Schilddrüse dar, die dann bei etwas längerer Einwirkung der chemischen Noxe, z. B. nach 24 Tagen, in eine Struma basedowificata übergeht (Abb. 5). *Die Phasen der Verkropfung nach Allylthioharnstoff-Verabreichung sind wohl ähnliche wie bei Weißkrautfütterung, es spielt*

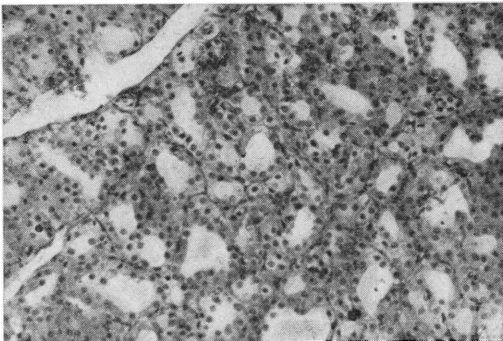


Abb. 4. Kaninchen 428. 12 Tage täglich subcutan 61,70 mg Allylthioharnstoff pro 1 kg Körpergewicht (vergr. 150/1).

¹⁵ L. Velluz u. P. Gley, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 138, 109 [1944], erreichten durch intraperitoneale Verabreichung von täglich 50 mg Allylthioharnstoff nach 10 Tagen durchschnittlich 2,4-fache Gewichtsvermehrung der Schilddrüse.

sich aber das ganze Geschehen unvergleichlich rascher ab.

Injiziert man Kaninchen eine Olivenöl-Emulsion von Benzylthioharnstoff¹⁶ (Tab. 1, Kan. 406 und 418), so wird die Schilddrüse meist ebenso vergrößert wie bei der Einwirkung von Allylthioharnstoff, doch unterscheiden sich die histologischen Bilder der Drüsen deutlich davon. Während ein graubraun-geflecktes Tier, das mit 31,9 mg Benzylthioharnstoff pro 1 kg Körpergewicht 72 Tage lang behandelt wurde, bei deutlicher Vergrößerung der Drüse mittelgroße bis schwach vergrößerte Follikel aufwies, die noch Kolloid enthielten und nur an wenigen Stellen eine Epithelwucherung erkennen ließen, zeigte das Angoratier, dem die doppelte Menge 83 Tage lang injiziert wurde, zwar eine geringere Schilddrüsenvergrößerung, die aber rotbraune, hämatomähnliche Körnchen eingelagert enthielt und histologisch einer typischen Struma diffusa parenchymatosa entsprach, ähnlich wie sie

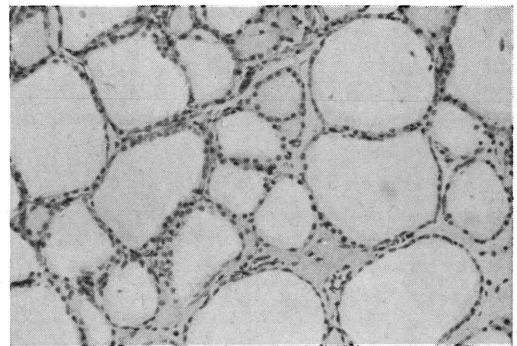


Abb. 5. Kaninchen 423. 24 Tage täglich subcutan 44,00 mg Allylthioharnstoff pro 1 kg Körpergewicht (vergr. 150/1).

durch die pflanzliche Kropfnoxe ausgelöst wird. Eine Struma diffusa parenchymatosa zeigte auch ein drittes Versuchstier (feldgrauer Riese) nach viermonatelanger subcutaner Behandlung mit insgesamt 15,6 g Benzylthioharnstoff; das auf 1 kg Körpergewicht reduzierte Schilddrüsengewicht betrug in diesem Falle 119 mg gegen normal 40—60 mg (Versuch von F. Hüter). *Die Ähnlichkeit der zellulären Schilddrüsenstruktur nach Weißkrautfütterung und nach Verabreichung von Benzylthioharnstoff ist so groß, daß an eine chemische Verwandtschaft dieses Stoffes mit der Kohlkropfnoxe gedacht werden muß,*

¹⁶ Darstellung nach E. Dixon, J. chem. Soc. [London] 59, 551 [1891].

zumal Benzylsenföle in Cruziferen vorkommen. So ist Benzylsenföle ein Bestandteil des Glykosides Glukotropaeolin der Kapuziner- und Gartenkresse (*Tropaeolum majus* und *Lepidium sativum*), *p*-Oxybenzylsenföle stellt ein Spaltprodukt des weißen Senfsamens (*Sinapis alba*) dar.

Die strumigene Wirkung der substituierten Thioharnstoffe wird durch die Anwesenheit der Alkylgruppe im Molekül stark beeinflusst, denn in einem Versuch mit *Thioharnstoff* konnten wir keine Wirkung auf die Kaninchen-Schilddrüse feststellen (4,5 mg Thioharnstoff/kg Kaninchen; 72 Tage lang). Das Ergebnis der Prüfung weiterer Thioharnstoffe bringt die V. Mitteilung dieser Untersuchungsreihe (F. Hüter¹⁷). Die genauere Charakterisierung der durch substituierte Thioharnstoffe erzeugbaren verschiedenen Kropfformen soll experimentell die therapeutischen und prophylaktischen Möglichkeiten erweitern.

Ein Versuch, die durch *Allylthioharnstoff* verursachte Entartung der SD durch gleichzeitige Verabreichung von *Thyronorman* (Sächsische Serumwerke) zu beeinflussen, ergab ein histologisches Bild, das wir als Präbasedow-Zustand (im Sinne von F. Blum) bezeichnen möchten.

Thyronorman hemmt demnach das Fortschreiten der Allylthioharnstoff-Schädigung unter Bestätigung der Annahme, daß die Drüse durch diese über eine Struma diffusa parenchymatosa in eine Struma basedowifata verwandelt wird (Kan. 417, Tab. 4).

Mit 35 γ Jod in Form von *Dijodtyrosin* „Roche“ war eine noch stärkere Hemmung der Allylthioharnstoffwirkung zu erreichen, aber nur dann, wenn es täglich gleichzeitig mit *Allylthioharnstoff* injiziert wurde. Das histologische Bild zeigte einen Zustand, der zwischen normaler Drüse und Präbasedow lag (Kan. 413, Tab. 1).

Injizierten wir *Dijodtyrosin* nur kurzfristig, nachdem bereits längere Zeit durch *Vorbehandlung* mit *Allylthioharnstoff* ein Reiz auf die SD ausgeübt wurde, so kam es zur Ausbildung einer stark vergrößerten Schilddrüse, deren mikroskopisches Bild Ähnlichkeit mit einer Jodbasedowstruma aufwies. Der histologische Befund sprach für eine erhöhte Auflösung und Ausschwemmung des Kolloids mit gesteigerter Zellaktivität (Kan. 422, Tab. 1). Eine Jodspeicherung hatte noch nicht stattgefunden; analytisch wurde kein Jod gefunden.

Die Schilddrüsenanschnitte wurden von Frl. W. Noegerath, die Aufnahmen von M. Maas gemacht. Die meisten Präparate hat Hr. Prof. Dr. A. Dietrich, Stuttgart, histologisch beurteilt, wofür wir zu großem Dank verpflichtet sind. An der Durchführung der Versuche waren Frl. E. Friess und E. Schreiber beteiligt.

¹⁷ Diese Z. 2b, 19—25 [1947].

Zur Biochemie der Schilddrüsenfunktion V¹: Der Einfluß substituiertes Thioharnstoffe auf die Kaninchenthyreoidea

VON FRIEDRICH HÜTER

Aus der Biochemischen Abteilung des Forschungsinstitutes für Chemotherapie, „Georg-Speyer-Haus“, Frankfurt a. M.
(Z. Naturforsch. 2b, 19—25 [1947]; eingegangen am 22. Oktober 1946)

Bei langdauernder Injektion von *Benzylthioharnstoff*, der schwer resorbiert wird, entsteht beim Kaninchen keine Struma basedowifata, sondern nur ein Präbasedow-Zustand. Eine Aktivierung der Schilddrüsen(SD)-Follikel tritt bei kurzfristiger Verfütterung von Benzylthioharnstoff auf.

Der *symm. Dibenzylthioharnstoff* erzeugt bei täglicher Injektion ein Vorstadium der Struma diffusa parenchymatosa. Seine Resorption ist schlecht.

Die *Isothioharnstoffe* sind für den Tierversuch wahrscheinlich zu giftig.

Thiouracil, subcutan gespritzt, ruft SD-Vergrößerung hervor und ist bei weitem nicht so toxisch wie Allylthioharnstoff. Die Größen der entarteten Drüsen sind den zugeführten Thiouracilmengen nicht proportional und meines Erachtens von der Konstitution der Versuchstiere weitgehend abhängig.

2-Thio-barbitursäure wirkt bei einer Injektion über drei Monate schwach schilddrüsenaktiv.

Die Natriumsalze des *S*-Kupfer-*N*-Allyl-*N'*-[*m*-carboxyphenyl]-iso-thioharnstoffes (Cuprion) und des *S*-Gold-*N*-Allyl-*N'*-[*m*-carboxyphenyl]-iso-thioharnstoffes (Lopion), parenteral gegeben, üben einen nachteiligen Einfluß auf die Schilddrüse aus. Lopion wird besser als Cuprion vertragen. Der *N*-Allyl-*N'*-[*m*-carboxyphenyl]-iso-thioharnstoff wird offenbar schnell vom Körper ausgeschieden, weshalb große Mengen des Grundkörpers erforderlich sind, um eine stärkere SD-Aktivität hervorzurufen.

¹ IV. Mittel.: Th. Wagner-Jauregg u. F. Hüter, Z. Naturforsch. 1, 392 [1946]; III. Mittel.: F. Hüter, Z. Naturforsch. 1, 283 [1946].