

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].

Sulfanilylthioharnstoff verändert ein wenig die Kaninchen-SD, wenn er über zwei Monate verabfolgt wird.

Mengt man *Sulfanilylguanidin* dem Futter bei, dann wird die SD in geringem Grade aktiviert. Eine leichte Hypertrophie der Drüse wurde bei subcutaner Behandlung eines Tieres festgestellt.

Möglicherweise führen unter gewissen Bedingungen Benzylthioharnstoff, Sulfanilylguanidin, Cupro-*N*-Allyl-*N'*-[*m*-carboxyphenyl]-iso-thioharnstoff und Thiouracil, in dieser Reihe zunehmend wirksam, zu einer SD-Hypertrophie.

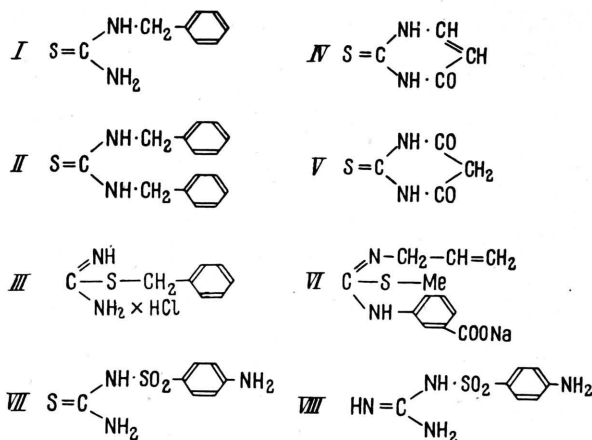
Die Art und Weise, wie die Kaninchen auf die schilddrüsenwirksamen Substanzen reagierten, weist auf die Entwicklung eines anormalen Zustandes der Thyreoidea hin. Unsere Befunde stehen mit der Erklärung der thyreostatischen Wirksamkeit chemischer Verbindungen durch amerikanische Autoren in Einklang.

Die Schilddrüse (SD) reagiert nicht nur auf einseitige Ernährung, sondern auch auf gewisse chemische Reize, welche die Sekretion beeinflussen. Neben einigen Naturstoffen wurden synthetische Substanzen verschiedener Stoffklassen, hauptsächlich Vertreter des Thioharnstoffes und der Sulfonamide, als Hemmstoffe der Schilddrüsenvorgänge festgestellt. Mit Thioharnstoff, Thiouracil und 4-Methyl-thiouracil (Thiomidil) wurde eine beachtliche Kropfbildung an Ratten erzielt^{2,3,4,5}. Die Pharmakologie des Thioharnstoffes in bezug auf die Schilddrüse untersuchten Campbell und Mitarbeiter⁶. Amerikanische Autoren lieferten zur Pharmakologie des Phenylthioharnstoffes und α -Naphthylthioharnstoffes, die als schilddrüsenaktive, toxische Stoffe angesehen werden, Beiträge⁷. Ferner wurde das sulfonamidhaltige Sulfguanidin — Guanidin ist ein Stickstoff-Analogon des Thioharnstoffes — als Kropferreger erwähnt⁸. Nach neueren Forschungen zeichnen sich auch stark bakteriostatisch wirksame Körper, die nicht in die Reihe der Sulfonamide gehören, meistens gleichfalls durch stark thyreostatische Eigenschaft aus. Einen Überblick über die Arzneimittelkunde und die therapeutische Anwendung antithyreoidaler Verbindungen veröffentlichten in jüngster Zeit R. Rikes und W. Wescoe⁹.

Als Versuchstiere wurden bisher meistens Ratten verwendet. Es hat sich jedoch gezeigt, daß auch die Schilddrüse des Kaninchens besonders durch substituierte Thioharnstoffe verändert wird. So be-

richteten Th. Wagner-Jauregg u. E. Schreiber¹⁰, daß man mit Allylthioharnstoff beim Kaninchen basedowartige SD erzeugen kann. Neue Ergebnisse über die Umwandlung der normalen Kaninchen-SD in eine Struma diffusa parenchymatosa durch Allyl- bzw. Benzylthioharnstoff erbrachten Th. Wagner-Jauregg u. J. Koch¹¹.

Unsere Untersuchungen zielten darauf hin, an Kaninchen experimentelle Tatsachen der SD-Pathologie zu sammeln, um mehr Einblicke in das Wesen der Drüsenerkrankungen zu erhalten. Daher wurden von uns einerseits weitere Thioharnstoffabkömmlinge, deren biologische Wirksamkeit unbekannt war, andererseits einige Heilmittel, die



zu Formel VI. Me: a) Au-Lopion b) Cu-Ebesal
c) H = Grundkörper

[1945]. Zusammenfassender Bericht über die Arbeiten P. Richters von F. Hüter, Z. Naturforschg. **1**, 418 [1946].

⁸ J. B. Mackenzie u. C. G. Mackenzie, Federation Proc. **1**, 22 [1942]; J. Endocrinol **32**, 185 [1943]; vergl. auch E. Huf, Dtsch. med. Wschr. **71**, 22 [1946].

⁹ Amer. J. med. Sci. **201**, 655 [1946].

¹⁰ Biochem. Z. **317**, 21 [1944].

¹¹ Z. Naturforschg. **2b**, 14 [1947].

² T. H. Kennedy, Nature [London] **150**, 233 [1942].

³ E. B. Astwood, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **78**, 79 [1943]; J. Amer. med. Ass. **122**, 78 [1943]; J. Endocrinol. **32**, 210 [1943]; **4**, 229 [1944].

⁴ W. Hadorn u. K. Beer, Schweiz. med. Wschr. **75**, 829 [1945].

⁵ Jandorf u. Williams, Chem. Zbl. **1944**, II, 864.

⁶ Chem. Zbl. **1945**, I, 60.

⁷ P. Richter u. K. Clisby, Arch. Pathology **33**, 46 [1942]; P. Richter u. a.: J. Amer. med. Ass. **129**, 297

verschiedene Verwendung finden und mit jenen eine stoffliche Verwandtschaft besitzen, in ihrer Wirkung auf die Thyreoidea untersucht. Die Formeln I-VIII zeigen die strukturellen Zusammenhänge der geprüften Substanzen.

In der vorangehenden Arbeit von Th. Wagner-Jauregg und J. Koch blieb noch die Wirkung des *Benzylthioharnstoffes*¹² (I) bei *subcutaner* längerer Verabreichung zu klären. Ein 2,26 kg schweres Kaninchen (Tab. 1, Nr. 432) wurde an den 6 Werktagen der Woche mit je 110 mg Benzylthioharnstoff, in 2 ccm Olivenöl fein verteilt, behandelt. Das Tier hatte trotz der 4-monatigen Versuchsdauer nur eine etwa auf das Doppelte vergrößerte Schilddrüse; ihr histologischer Schnitt zeigte, ebenso wie bei kürzerer Behandlungsdauer, eine Struma diffusa parenchymatosa. Es gelang uns auch die *perorale* Gabe des Benzylthioharnstoffes beim Kaninchen (Tab. 1, Nr. 449). Wir verabreichten davon 3 Wochen hindurch täglich 150 mg Substanz, die mit Dextrin und destilliertem Wasser auf 10 g Hafer aufgezogen wurden. Nach 35 Tagen wurde das Tier seziiert, da die Abmagerung zu stark war. Im histologischen Bild der SD war eine Aktivierung der Follikel, die blasses Kolloid führten, feststellbar. Dem schlechten Ernährungszustand des Tieres entsprach ein niedriger Glykogengehalt. Er hängt sicher mit der schädigenden Wirkung des Senföles, das aus dem arylierten Thioharnstoff im Organismus entsteht, zusammen. Der Versuch zeigte, daß die subcutane Applikation einfacher und günstiger als diejenige per os verläuft. (Die Verfütterung von Allylthioharnstoff war wegen seines scharfen Geschmacks nicht möglich.)

Um festzustellen, ob auch der *N.N'-Dibenzyl-thioharnstoff*¹³ (II) in einem Präbasedow-Zustand¹⁴ hervorzurufen, wurden einem Kaninchen (Tab. 1, Nr. 434) drei Monate lang 232 mg des Stoffes pro die in 2 ccm Olivenöl als Suspension subcutan verabreicht. Der histologische Befund der SD ergab ein diffus parenchymatöses Bild. Dieses wies ein starkes Epithel und verzerrte Follikel auf. Injiziert man die oben angegebene Menge *N.N'-Dibenzyl-thioharnstoff* nur zweimal in der Woche, so trat fast keine Drüsenveränderung auf, da das Produkt in dieser geringeren Dosierung, offenbar infolge seiner schlechten Resorption, nicht zur Wirkung gelangte.

Ferner wurde das Hydrochlorid des *S-Benzyl-iso-thioharnstoffes*¹⁵ (III) in wässriger Lösung gespritzt. Es erfolgte eine gewaltige Gewichtszunahme (170 g), und nach 7 Tagen ging das Tier ein. Die Isothioharnstoffe scheinen für den Tierversuch zu giftig zu sein, denn es entstehen im Organismus daraus Rhodanide, die bekanntlich das Körper-

gewebe stark reizen. Seltsam war die braunrote Farbe der frischen Drüse. Ihr histologischer Schnitt bot ein zerstörtes Epithel und schlauchförmige, mit eosinem Kolloid gefüllte Follikel.

Nach Angaben der Literatur verwandte man Thiouracil¹⁶ (IV), einen *cyclischen* Thioharnstoff, als Arzneimittel zur Heilung von Menschen, deren Schilddrüse durch Überfunktion pathologisch verändert wurde. Nun wurden 3 Kaninchen parenteral mit Thiouracil behandelt, da bei oraler Zufuhr Magen-Darmsymptome auftraten. Einem Tier (Tab. 1, Nr. 469) wurden an 17 Tagen 15 Injektionen von je 110 mg Thiouracil, das in 2 ccm 1-proz. Natriumbicarbonatlösung suspendiert war, verabfolgt. Nach Versuchsende lag eine 4-fach vergrößerte, jodfreie Schilddrüse vor, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit Basedow-Struma hatte.¹⁷ Bemerkenswert ist die Gewichtsabnahme von 30 g bei der ganzen Versuchsdauer, während an den beiden folgenden Kaninchen eine Zunahme des Körpergewichts festgestellt wurde. Ein Angorakaninchen (Tab. 1, Nr. 43) zeigte bei der Injektion von etwa 5,3 g Thiouracil im Verlauf von 56 Tagen gutes Wachstum und besaß eine hypertrophische SD, die 3-mal so groß wie eine normale war. Sie enthielt wenig Jod, und ihre Farbe war sattrot. Im mikroskopischen Bild des Schilddrüsenpräparates waren einzelne Mitosen zu sehen. Größe und Gewicht der SD von Kaninchen 451 (Tab. 1) änderten sich nach 61 Tagen bei einer Gabe von 8,745 g Thiouracil wenig. Das SD-Schnittpräparat zeigte eine hohe Aktivität an. Der Bastard war gegen den cyclischen Thioharnstoff widerstandsfähiger. Der niedrige Jodgehalt der Schilddrüse von Kaninchen 43 und 451 deutet auf eine starke Beeinflussung durch die Noxe hin. Bei den Thiouracil-Tieren war uns aufgefallen, daß sie nach den ersten 10 Behandlungstagen offensichtlich ruhig und träge im Käfig saßen. Das Tagesfutter wurde von Kaninchen 469 und Kaninchen 43 gegen Ende der Versuchszeit nicht mehr vollständig aufgefressen.

Seit einiger Zeit wird in den USA die Diäthylthio-barbitursäure für die Behandlung der Hyperthyreosen benutzt, wenn Thiouracil von den Kranken nicht vertragen wird¹⁷. Wir haben das hydrolysierende Natriumsalz (17,9 g) des Grundkörpers, der *2-Thio-barbitursäure*¹⁸ (V), einem Großchinchilla (Nr. 464) in den 3 Herbstmonaten nach vorheriger Neutralisation mit HCl parenteral injiziert. Die Sektion ergab eine SD von normalem Umfang; doch die histologische Untersuchung zeigte eine Drüsenvergrößerung im Sinne einer Hyperplasie.

Andere Fälle der Schilddrüsenbeeinflussung ergaben sich bei der Prüfung von Schwermetall-Allylthioharnstoffabkömmlingen. *Lopion*¹⁹, das auro-allyl-iso-thioharnstoff-benzoesaure Natrium (VIa) und *Cuprion* (Ebesal)¹⁹, das cu-

¹² E. Dixon, J. chem. Soc. [London] **59**, 551 [1891].

¹³ Darstellung nach von Braun, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 826 [1902].

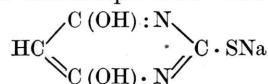
¹⁴ Näheres darüber s. bei F. Blum, Endokrinologie **19**, 19 [1937].

¹⁵ E. A. Werner, J. chem. Soc. [London] **57**, 285 [1890].

¹⁶ Hergestellt nach dem Verfahren von Wheeler u. Liddle, Amer. chem. J. **40**, 550 [1908].

¹⁷ Elmer C. Bartels, J. Amer. med. Ass. **129**, 932 [1945].

¹⁸ Das Barbitursäurederivat wird auch als *N.N'-Malonylthioharnstoff* bezeichnet; sein Natriumsalz liegt vielleicht in folgender desmotroper Form vor:



und ist nach A. Michael, J. prakt. Chem. **49**, 38 [1894], leicht darstellbar.

¹⁹ DRP 738861; wir danken der J. G. Farbenindustrie A. G., Werk Höchst (Pharmazeutische Abt.), für die Überlassung dieser Präparate.

Kaninchen			Verabreichte Substanzmenge	Schilddrüse (SD)				Leber			
Nr.	Geschl.	Rasse		Aussehen	Frischgewicht in g	red. SD-Gewicht in mg	mg % Jod	Aussehen	Frischgewicht in g	% des Körpergewichts	% Glykogen
432	♂	feldgr. Riese	15,6 g Benzyl-thioharnstoff	blaßrot	0,29	119	3,65	blaß	77	3,2	3,45
449	♀	mausgr. Tier	3,3 g Benzyl-thioharnstoff	blaß	0,10	65	6,39	normal	48,1	3,14	0,36
434	♂	Bastard	18,3 g Dibenzyl-thioharnstoff	rot	0,12	45	0	normal	97,5	3,6	2,56
500	♂	Angora	0,73 g S-Benzyl-iso-thioh. + HCl	braunrot	0,09	37	24,67	normal	71	3,0	1,62
469	♂	schw. Riese	1,65 g Thio-uracil	blaßrot bis rot	0,45	236	0	hellbraun	73,6	3,85	8,31
43	♂	Angora	5,28 g Thio-uracil	sattrot	0,41	172	2,93	normal	76,7	3,2	4,69
451	♀	feldgr. Tier	8,74 g Thio-uracil	rot	0,25	74	3,72	brüchig	108	3,2	11,35
464	♂	Großchinchilla	12,7 g 2-Thio-barbitursäure	blaß bis blaßrot	0,13	44	5,46	braun	86,6	2,98	3,26
472	♂	Angora	0,32 g Cuprion	rot asymmetr.	0,235	105	—	z. Tl. schwarz	— ³⁰	—	—
440	♀	feldgr. Riese	1,52 g Cuprion	blaßrot	0,16	72	9,5	ockergelb	75,8	3,4	0,72
268	♂	Angora	0,5 g Lopion	blaßrot	0,12	41	—	normal Brüchig	56,4	1,96	3,14
448	♂	Blauer Wiener	1,5 g Lopion	blaßrot	0,09	42	14,8	graugelb	81	3,84	8,31
1635	♂	Albino	5,23 g Grundkörper	rot	0,12	53	5,16 (zu hoch?)	braun	58,6	2,58	4,53
85	♂	Angora	7,8 g Sulfanilyl-thioharnstoff	blaßrot	0,14	48	2,04	schokoladenbraun	73,1	2,5	8,67
452	♂	meliertes Tier	14 g Sulfanilyl-guanidin	rotfleckig	0,29	98	—	schwarzbraun	60,1	2,03	0,74
438	♀	Scheck	12 g Sulfanilyl-guanidin	blaßrotfleckig	0,135	45	9,41	normal	90,7	3,0	5,08

Tab. 1. Versuchsergebnisse.
(Aus technischen Gründen auf Wunsch der Redaktion gekürzt.)

³⁰ Nicht bestimmt, da Tier verendet.

pro-allyl-iso-thioharnstoff-benzoesaure Natrium (VIb) finden in der Chemotherapie der Tuberkulose, ganz besonders bei Kehlkopf-Tbc., Anwendung.

Durch die Injektionen von geringen Mengen Cuprion trat ein leichter Abfall des Körpergewichtes auf. Die Kaninchen, welche Cuprion erhielten, wiesen bereits nach ein paar Tagen einen Verlust an Körpergewicht auf. Im Gegensatz hierzu stieg das Körpergewicht der mit Lopion gespritzten Tiere stetig an und lieferte das Bild einer fast normalen Wachstumskurve. Das Cuprion übt bei Kaninchen eine stärker toxische Wirkung als das Lopion aus, wie es sich in der Wachstumshemmung ausdrückt. Der Grund ist wohl in der besseren Verträglichkeit des Edelmetalles zu suchen. Die SD-Gewichte der mit der organischen Goldverbindung behandelten Kaninchen liegen innerhalb der normalen Grenzen. Der Wert des reduzierten Schilddrüsengewichtes vom Angorakaninchen Nr. 472, das die organische, komplex gebundene Kupferverbindung subcutan bekam, ist beinahe doppelt so groß wie normal und besagt, daß diese Rasse für Allylthioharnstoff-Verbindungen empfindlicher als andere ist. Auch das SD-Gewicht des Kaninchens Nr. 440, welches steigende Mengen Cuprion (3 humanen Kurdosen entsprechend 2-mal 10, 25, 50, 75 mg und 12-mal 100 mg Ebesal) erhielt, zeigt eine geringere Gewichtsvermehrung.

Auffallend war am makroskopischen Befund das anormale Aussehen der Leber, Milz und Nieren sowie das hohe bzw. niedrige reduzierte Gewicht²⁰ der Milz, ersichtlich aus Tab. 1 und 2.

Kan.-Nr.	M i l z		N i e r e n Aussehen
	Farbe	red. Gewicht in mg	
440	schwarz	569	blaß
268	hellrot	348	sehr blaß
448	dunkelrot	861	auffallend blaß

Tab. 2.

Bekanntlich bestehen 43% der rein organischen Gold- und Kupferverbindung, bei denen das Metall am S haftet, aus Schwermetall. Wir vermuten, daß diese Substanzen im Organismus zersetzt werden. Das Metall wird wohl größtenteils aus dem Komplexverband entfernt und besonders in Leber, Milz und Nieren abgelagert. Nach unseren Beobachtungen findet die Schwermetallabscheidung des organischen Thiogold- und Thiokupferderivates in denselben Organen wie die des anorganischen Goldsalzes *Sanocrysin*, $\text{Na}_3\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2$, statt²¹.

Die histologischen Untersuchungen der Schilddrüsen wiesen bei jedem Tier der vorstehenden Versuchsreihe und von Kaninchen 472 eine recht gut bemerkbare Veränderung auf (s. Abb. 1, 2 und 3). In folgendem Versuch wurde der Einfluß des schwermetallfreien *N-Allyl-N'-[m-carboxyphenyl]-iso-thioharnstoffes*, des Grundkörpers (VIc), auf die SD festgestellt. Ein Albino (Tab. 1, Kan. 1635)

²⁰ Unser Tiermaterial hatte das durchschnittliche, auf 1 kg Körpergewicht reduzierte Normalgewicht der Milz: 350—550 mg.

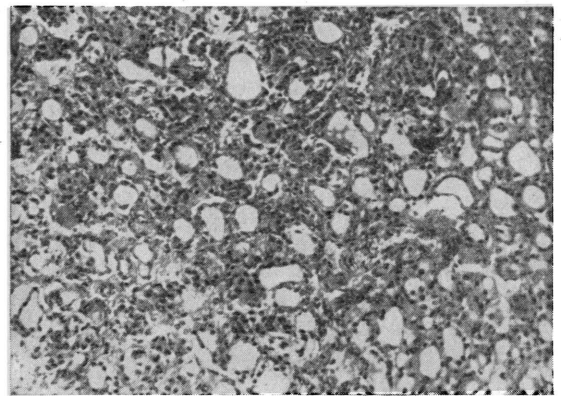


Abb. 1. Kaninchen Nr. 472 erhielt in 19 Tagen 0,3 g „Cuprion“; abgeschlossene Ausschwemmung (Vergr. 150/1).

erhielt in 43 Tagen 5,235 g Natriumsalz des *N-Allyl-N'-[m-carboxyphenyl]-iso-thioharnstoffes* subcutan. Man beobachtete fortlaufend eine Gewichtszunahme und bei Versuchsende eine rote SD (reduziertes Gewicht 53 mg/kg). Ihre Struktur wies das Bild eines aktiven Schilddrüsengewebes auf. Leber, Milz und Nieren waren normal.

Wie bekannt ist, bewirken außer substituierten Thioharnstoffen auch einige Sulfonamide eine Vergrößerung der Rattenschilddrüse. Es wurde deshalb der *Sulfanilylthioharnstoff*²² (VII) am Angorakaninchen (Nr. 85, Tab. 1), dem wir 7,8 g Substanz subcutan zuführten, geprüft. Die Größe und das Frischgewicht seiner Drüse sind zwar normal, aber die niedrige Jodmenge deutet bereits auf eine leichte Beeinträchtigung durch das Sulfonamid hin. Der histologische Befund ergab eine aktive Ausschwemmung.

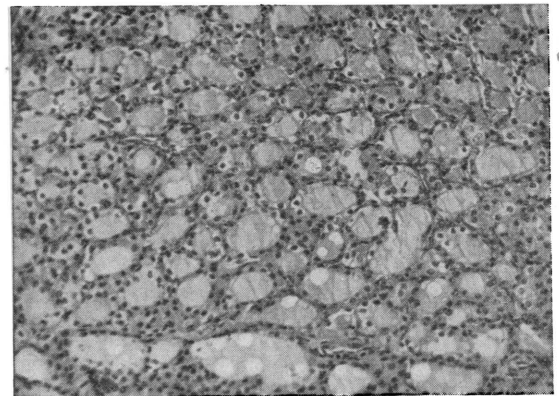


Abb. 2. Kaninchen Nr. 440 über 62 Tage mit 1,5 g „Cuprion“ behandelt. Kolloidspeicherung und Auflösung (Vergr. 150/1).

²¹ Vergl. F. Oesterlin, Chemotherapie, Vieweg & Sohn Braunschweig 1939.

²² Hersteller: Chemische Fabrik von Heyden A. G.

Als zweites Sulfonamid wurde das *Sulfanylguanidin*²³ (VIII) herangezogen, das bei Ruhr und anderen Darminfektionen therapeutisch angewandt wird und bei mehrwöchentlicher Verabreichung die SD in geringem Grade beeinflusst. Wir verabreichten einem Tier täglich mit dem Futter 4 Sulfaguanidinplättchen²⁴. Die SD blieb der Gestalt nach normal, zeigte aber eine histologische Veränderung. Es ist denkbar, daß entweder Weizenmehl die SD-Wirkung hemmt oder das Sulfaguanidin bei der *peroralen* Zufuhr infolge mangelnder Resorption aus dem Darmtrakt *keine sehr große* SD-Aktivität entfalten kann; letztere Möglichkeit ist die wahrscheinlichere. Das Kaninchen Nr. 452 wurde bei gleicher Versuchsdauer mit 14,03 g Sulfaguanidin *subcutan* behandelt. Man stellte nach dem Versuchsende eine wenig vergrößerte und rotfleckige SD fest. Ihr Jodgehalt war normal.

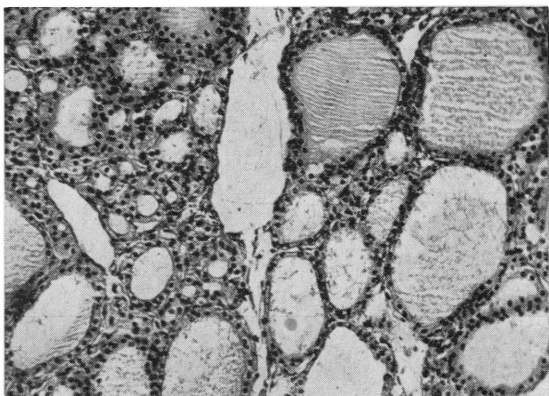


Abb. 3. Kaninchen Nr. 268 erhielt in 14 Tagen 0,5 g „Lopion“; aktive Ausschwemmung (Vergr. 150/1).

Wir beobachteten also nach der Verabreichung von Chemotherapeutica wie *Sulfanylthioharnstoff*, *Sulfaguanidin*, *Cuprion* oder *Lopion* strukturelle SD-Veränderungen ohne stärkere Größenzunahme des Organs. Diese Befunde mahnen bei einer Dauerbehandlung mit solchen Heilmitteln und deren stoßweißen Gebrauch für Patienten, die Anlagen zu Kropf besitzen, zur Vorsicht.

Unsere Ergebnisse legen dar, daß die experimentellen Kropferscheinungen mannigfaltiger Natur

²³ Identisch mit „Sulfaguanidin“ = „Guanicil“ und „Ruocid“, Präparat der Chemiewerk Homburg A. G.

²⁴ Bereitet aus 80 g Weizenmehl, 40 ccm bidest. Wasser, 230,6 mg $H_2N \cdot C(=NH) \cdot NH \cdot SO_2 \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$ und anschließend einige Stunden im Trockenschrank bei 60° getrocknet.

²⁵ M. Krogh u. H. Okkels sind der Ansicht, daß sich die Kaninchen nicht zu histophysiologischen Untersuchungen der Schilddrüse eignen (Klin. Wschr. 15, 203 [1936]).

²⁶ Nach Frankau (Nature [London] 153, 384 [1944]) schützt der Thioharnstoff das C-Vitamin vor der Oxyda-

sind. Es ist möglich, durch chemisch einheitliche Stoffe histologische Bilder zu erzeugen, die den Anfangs-, Zwischen- und Endstadien des Kropfes entsprechen. Einzelne Phasen der SD-Reizung sind aus den Abbildungen leicht zu erkennen. Das Sektionsmaterial allein gibt keine feste Gewähr für den Funktionsgrad der Drüse. Gewebeaufbau und funktionelles Verhalten der SD scheinen sich miteinander zu widersprechen. Doch eine Grundumsatzbestimmung oder die Lebensäußerungen des Tieres klären diesen scheinbaren Widerspruch. Zustandsänderungen der SD sind wohl nicht so sehr rassebedingt (mit Ausnahme der empfindlichen Angorarasse), als vielmehr von der Versuchsdauer, Art und Menge der injizierten Substanz abhängig. *Die Veränderungen der Kaninchenschilddrüse können als Indikatoren toxischer Wirkungen dienen*²⁵. Die Funktionsänderungen der SD beruhen auf folgender Reaktionsweise der strumigenen Thioverbindungen. Allylthioharnstoffe besitzen wohl ähnlich wie ihre Muttersubstanz, der Thioharnstoff, infolge des Sulfhydrylrestes antioxygene Eigenschaften²⁶ und sind als Antagonisten des Thyroxinaufbaues, an dem vermutlich ein Enzymsystem beteiligt ist, aufzufassen. Die Sulfonamide aber üben offenbar durch die *p*-Aminobenzolsulfogruppe einen thyreostatischen Einfluß aus. Dieser verhindert die Schilddrüsenhormonbildung aus 3,5-Dijodtyrosin. Es wird angenommen, daß die Thyreostase, welche durch die Sulfonamide hervorgerufen wird, der Hemmwirkung der anderen in dieser Abhandlung geschilderten *Kropferzeuger* (Allylthioharnstoffe) besides einer Inaktivierung von Peroxydasen und Oxydasen gleichkommt; die Stoffe wären daher als *Fermentgifte* anzusehen²⁷. Dadurch kann von der erwähnten Vorstufe aus der Schilddrüsenwirkstoff nicht gebildet werden. Mangel an Thyroxin veranlaßt so über Zwischenhirn und Hypophysenvorderlappen einen Hypophysenreiz, die gesteigerte Abgabe des thyreotropen Hormons und damit

tion; diesen bezeichnen Kaverau u. Fearon als Vitamin-C-Stabilisator (Z. Vitaminforsch. 14, 356 [1944]); ferner berichten Chodat u. Duparc, daß die kupferhaltige Polyphenoloxydase durch Schwermetallkomplexbildung mit dem Thioharnstoff eine Hemmung erfährt (Helv. chim. Acta 27, 334 [1944]).

²⁷ Die Enzymbeeinflussung durch Sulfonamide nehmen ebenfalls Mellon, Locke u. Shinn an. Amer. J. med. Sci. 199, 749 [1940]; Locke, Main u. Mellon, Science [New York] 93, 66, Nr. 2403 [1941]; ebenso Locke u. Mellon, Science [New York] 90, 231 [1939]; Stamp, Lancet Nr. 6044, 10 [1939]; Lockwood, Immunology 35, 155 [1938].

eine erhöhte Leistung der Schilddrüse mit dem Ergebnis einer kompensatorischen Hypertrophie bzw. Hyperplasie²⁸. Die von den amerikanischen Forschern gegebene Deutung der durch bestimmte chemische Stoffe bedingten Thyreostase stimmt mit unseren Beobachtungen am lebenden Tier überein. Sämtliche behandelten Versuchskaninchen verhielten sich nämlich mit fortschreitender SD-Vergrößerung immer ruhiger und ihre Freßlust ließ zusehends nach. Diese Anzeichen sprechen also hinsichtlich der Thyroxinbildung für eine auftretende Hypofunktion der Thyreoidea²⁹.

Für die Aufklärung der Kropfbildung ist es wesentlich, die vielgestaltigen Formen der SD, welche von dem normalen Entwicklungsgang abweichen und von synthetischen Präparaten erzielt werden,

²⁸ Siehe hierzu F. Hoff, Steuerungseinrichtungen des Organismus, 2. Aufl., Thieme Leipzig [1943].

noch intensiver zu erforschen. Daher sollen weitere tierexperimentelle Untersuchungen die Einteilung und Ordnung der verschiedenartigen Strumen erleichtern und neue Wege für die Therapie und Prophylaxe der Schilddrüsenleiden ebnen. Aus kriegsbedingten Gründen konnten die Tierversuche nur in beschränkter Zahl durchgeführt werden. Die Prüfungen können daher keinen Anspruch auf ein endgültiges Urteil erheben.

Ich möchte an dieser Stelle Hrn. Prof. Dr. Th. Wagner-Jauregg für seine fördernde Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit meinen besten Dank aussprechen. Hrn. Prof. Dr. A. Dietrich, Stuttgart, der die histologischen Schilddrüsenpräparate beurteilte, danke ich verbindlichst für seine Bemühungen. Fr. E. Schreiber hat mir bei dieser Untersuchung wertvolle Hilfe geleistet.

²⁹ Auch nach L. Velluz u. P. Gley, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 138, 109 [1944] wird der Grundumsatz beim Kaninchen durch Thiosinamin (Allylthioharnstoff) nicht erhöht.

Die immunochemische Beziehung von *Bacterium proteus* X 19 zu den Erregern des Fleckfiebers

VON OTTO WESTPHAL, DOROTHEA VON GONTARD, FRITZ BISTER UND ANNELIESE WINKLER

Aus der Biochemischen Abt. und dem Hygienischen Institut der Universität Göttingen

(Z. Naturforsch. 2b, 25—29 [1947]; eingegangen am 7. Januar 1947)

Der für die Weil-Felix-Reaktion verantwortliche Antikörper (WF-Antikörper) aus dem Serum von Fleckfieber-Rekonvaleszenten wurde mit Hilfe spezifischer Methoden serologisch rein dargestellt. Lösungen des WF-Antikörpers zeigten gute Agglutinationswirkung gegenüber *Bact. proteus* X 19. Dagegen wurden in vergleichbaren Konzentrationen Rickettsien nicht agglutiniert. Es wird eine Theorie der Genese des WF-Antikörpers gegeben, welche diesem Befund und den Ergebnissen Castanedas gerecht wird. Aus Rickettsien konnte das Glykoprotein isoliert werden, welches zur Bildung des WF-Antikörpers während der Fleckfieber-Erkrankung führt. Auf die mögliche therapeutische Bedeutung des WF-Antikörpers wird hingewiesen.

Die Entdeckung von Weil und Felix¹, daß im Serum Fleckfieberkranker mit großer Regelmäßigkeit Agglutinine gegen *Bact. proteus* X 19 auftreten, ist bekanntlich sowohl praktisch wie theoretisch von Bedeutung. Praktisch, da sich auf der Weil-Felix-Reaktion (WF-Reaktion) eine Fleckfieber-Diagnose aufbauen ließ; theoretisch, da

¹ K. Weil u. H. Felix, Wien. Klin. Wschr. 29, 33 [1916]; 30, 1059 [1917]; 31, 637 [1918].

² K. Landsteiner, Die Spezifität der serologischen Reaktionen, Berlin 1933; 2. Ed. Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass., 1945.

es sich hier um immunologische Verwandtschaft zweier biologisch so verschiedener Mikroorganismen — wie Rickettsien und *Proteus* X 19 — handelt. Aus den immunochemischen Untersuchungen der letzten 25 Jahre, insbesondere durch die Arbeiten von Landsteiner² sowie von Goebel, Avery, Heidelberger u.a.³ ist bekannt, daß 2 Antigene die Bildung kreuzreagierender Antikörper auslösen, wenn sie Haptene mit chemisch überein-

³ Vergl. O. Westphal, Chemie 57, 57 [1944].