

Acta Medica Okayama

Volume 6, Issue 2

1938

Article 11

JULI 1939

Über den Einfluß der sog. extrapyramidalen Gifte, Bulbocapnin, Harmin und Harmalin auf den Glutathiongehalt der Leber, der Milz und des Blutes von Kaninchen.

Hisashi Asakawa*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Über den Einfluß der sog. extrapyramidalen Gifte, Bulbocapnin, Harmin und Harmalin auf den Glutathiongehalt der Leber, der Milz und des Blutes von Kaninchen.*

Hisashi Asakawa

Abstract

1. Der Glutathiongehalt des Blutes, der Leber und der Milz von normalen Kaninchen beträgt im Durchschnitt der Prozentsatz 0.031% für das Blut 0.280% für die Leber und 0.260% für die Milz mit größeren oder geringeren individuellen Verschiedenheiten. 2. Bulbocapnin vermindert in kleinen und mittleren Dosen den Glutathiongehalt des Blutes von Kaninchen, vermehrt ihn dagegen in großen Dosen. Die gleiche Substanz in mittleren und großen Dosen vermindert den Glutathiongehalt der Leber, vermehrt dagegen den der Milz. 3. Harmin und Harmalin vermindern in kleinen bis großen Dosen den Glutathiongehalt des Blutes von Kaninchen und vermindern auch in bestimmten Mengen den Glutathiongehalt der Leber, vermehren dagegen den der Milz. 4. In der vermindern Wirkung auf den Glutathiongehalt des Blutes ist unter den 3 genannten Stoffen Harmalin am stärksten, dann folgt Harmin; Bulbocapnin wirkt am schwächsten, besitzt aber auch eine vermehrende Wirkung, die die 2 erstgenannten Stoffe nicht besitzen. In der vermindern bzw. vermehrenden Wirkung auf den Glutathiongehalt der Leber bzw. der Milz zeichnet sich auch Harmalin aus; schwächer sind in absteigender Reihenfolge Harmin und Bulbocapnin. 5. Die obenerwähnten Wirkungen lassen sich wohl so verstehen, daß sie auf die Reizwirkung dieser 3 Substanzen auf die sympathischen Zentren zurückzuführen sind.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Med. Fakultät Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. Kwanichiro Okushima).

**Über den Einfluß der sog. extrapyramidalen Gifte,
Bulbocapnin, Harmin und Harmalin auf den Glu-
tathiongehalt der Leber, der Milz und des Blutes
von Kaninchen.**

Von

Hisashi Asakawa.

Eingegangen am 28. März 1939.

Einleitung.

Es liegen zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wirkung der Musterpharmaka Bulbocapnin, Harmin und Harmalin, der sog. extrapyramidalen Gifte vor. So haben zuerst *Peter*¹⁾ und *Hara*²⁾ die allgemeine pharmakologische Wirkung des Bulbocapnins untersucht, *Franz*³⁾ dessen Einfluß auf die Atmung und die Temperatur, *Aoyama*⁴⁾ den Einfluß auf die glattmuskeligen Organe und die Blutgerinnung sowie auf die Formbestandteile des Blutes, *Sarno*⁵⁾, *Katzenelbogen*⁶⁾ und *Curti*⁷⁾ u.a. seinen Einfluß auf den Stoffwechsel. Auch ich⁸⁾ selbst stellte früher Untersuchungen über die glykämische Wirkung des Bulbocapnins an und konnte nachweisen, daß seine hyperglykämische Wirkung darin begründet ist, daß diese Substanz das Korpusstriatumzuckerzentrum (*Dresel* u. *Lewy*), sowie die Regulationsstelle der Adrenalinsekretion (*Falta*) im Hypothalamuszuckerzentrum (*Aschner*) angreift.

Über das Harmin und das Harmalin stellten als erste *Neuner* u. *Tappeiner*⁹⁾ pharmakologische Untersuchungen an, später unter anderen *Flury*¹⁰⁾, *Seto*¹¹⁾ und *Hara* über deren allgemeine Wirkung, *Kreitmair*¹²⁾, *Gunn*¹³⁾ und *Aoyama* über ihre Wirkung auf die glattmuskeligen Organe, *Risi*¹⁴⁾, *Decourt*¹⁵⁾, *Tachibana*¹⁶⁾ und *Miyake*¹⁷⁾ u.a. über ihre hyperglykämische Wirkung, *Uchihashi*¹⁸⁾ und *Miyake* über ihren Einfluß auf den Kalziumstoffwechsel, *Inaba*¹⁹⁾ und *Aoyama* über ihre Wirkung auf die Blutgerinnung.

Vom klinischen Standpunkt aus scheint mit diesen drei Substanzen guter Erfolg erzielbar bei Krankheiten des extrapyramidalen Systems (*de Jong*²⁰⁾, *Lewy*²¹⁾, *Giacomo*²²⁾, *Fischer*²³⁾ und *Iwao*²⁴⁾).

Wie gesagt wurden vielerlei pharmakologische Untersuchungen dieser Substanzen angestellt, aber über ihren Einfluß auf den Glutathiongehalt liegen meines Wissens noch keine Angaben vor.

Ich habe mich an hand der Literatur über die Bedeutung des Glutathions im lebenden Körper vergewissert. Das Glutathion ist ein Stoff, der im Jahre 1921 von Hopkins²⁵⁾ gefunden und aus der Hefe, der Leber und dem Muskel gewonnen wurde. Es spielt bei der Oxydo-Reduktion im lebenden Körper eine wichtige Rolle, d.h. der Oxydationstypus als Wasserstoff-Akzeptor wird durch die leichte Auflösung des Wasserstoffs zum Reduktionstypus, der Reduktionstypus als Wasserstoff-Donator wird durch den Beitrag des Wasserstoffs zum Oxydationstypus, beide zirkulieren miteinander und haben für die Atmung der Zellen eine große Bedeutung.

Sowie die Methode der quantitativen Bestimmung des Glutathions von Tunncliffe²⁶⁾ veröffentlicht war, wurde die Untersuchung des Glutathiongehaltes unter verschiedenen Bedingungen dazu benutzt, um über das Oxydo-Reduktionsvermögen Klarheit zu gewinnen. Die Arbeiten darüber sind zu zahlreich, um sie alle einzeln aufzuzählen.

Es schien mir nun, daß es keine undankbare Arbeit sein würde, dem Einfluss der obengenannten drei Stoffe auf den Glutathiongehalt des Blutes und der Organe von Kaninchen nachzugehen und zu untersuchen, auf welche Weise sie die Oxydationswirkung im Körper beeinflussen, besonders im Hinblick darauf, daß heutzutage diese Pharmaka in der Praxis viel angewandt werden.

Versuchsmaterial und Methode.

Als Versuchstiere wurden gesunde, ausgewachsene, männliche Kaninchen verwendet, die wenigstens 1 Woche lang mit einer bestimmten Menge Okara gefüttert und unter gleichen Bedingungen gehalten worden waren. Vor dem Versuche wurden sie 24 Stunden im Hungerzustand gehalten.

Die Bestimmung des Glutathiongehaltes wurde nach der H. E. Tunncliffeschen Methode vorgenommen: Das Kaninchenohrgefäß wird mit einer kleinen Schere geöffnet und das Blut in ein getrocknetes Reagenzglas tröpfeln gelassen. Schnell nimmt man 5 cc Blut mit der Pipette heraus, bevor es gerinnt, gießt es in einen Kolben, in dem sich 10 cc einer 10%igen Trichloressigsäurelösung befinden, worauf man es gut mischt und mit getrocknetem Trichter und Filterpapier filtriert. Darauf fügt man 2 Tropfen einer 1%igen Stärkelösung in 5 cc des erhaltenen Filtrats und titriert mit einer N/100 Jodlösung.

Zur Bestimmung des Glutathions in den Organen wurden die Kaninchen mit Nackenschlag getötet; sofort wurde die Carotis abgeschnitten und die Tiere gut entbluten gelassen. Die Leber bzw. die Milz wurde exstirpiert, abgetrocknet, gewogen, im Mörser mit Seesand zerrieben und die gesamte Menge jeweils in einen 200 cc-Messkolben gebracht. Dieser wurde dann mit einer 10%igen Trichloressigsäurelösung bis auf 200 cc aufgefüllt. Danach wurde alles gut gemischt, mit getrocknetem Trichter und Filterpapier filtriert; je 5 cc Filtrat wurden behandelt wie bei der Bestimmung im Blute und die verbrauchte Menge der N/100 Jodlösung gemessen. Trichloressigsäurelösung und Mörser wurden beim Gebrauch durch Eis kühlgehalten und durch zwei und dreifache Messung wurde Sicherheit der Werte erreicht. Weil 1 cc N/100 Jodlösung auf 2,5 mg Glutathion geht, erfahren wir den Glutathiongehalt in dem verbrauchten Filtrat aus der Zahl der cc der verbrauchten Jodlösung, was dann auf den gesamten Gehalt umgerechnet wird.

Die benutzten Pharmaka sind Bulbocapnin (Merck), Harmin (Merck) und Harmalin (Takeda); sie wurden den Tieren ausschließlich in die Ohrvene eingegeben; die Mengengaben der Stoffe beziehen sich auf je 1 Kilo Körpergewicht.

Ergebnisse.

1. Einfluß auf den Glutathiongehalt des Blutes.

A. Glutathiongehalt des Blutes und seine zeitliche Veränderung bei normalen Kaninchen.

Tunncliffe glaubte, im Blut befinde sich kein Glutathion, *Holden*²⁷⁾ dagegen behauptete, daß es zwar nicht im Blutplasma des Schafes, der Ziege, des Kaninchens u. a. vorhanden sei, aber in den roten Blutkörperchen, und daß durch seine Wirkung das Methämoglobin bzw. das Oxyhämoglobin zum Hämoglobin reduziert werde.

Danach brachten *Uyei*²⁸⁾, *Thompson*²⁹⁾, *Kitamura*³⁰⁾ u. a. nacheinander ähnliche Veröffentlichungen heraus. Unter Berücksichtigung aller dieser Arbeiten über den Glutathiongehalt des Blutes normaler Kaninchen kam ich zu der Annahme, daß sowohl individuelle Verschiedenheiten als auch Unterschiede in der Methodik vorliegen und daß deshalb die Ergebnisse nicht immer übereinstimmen konnten.

Bevor ich deshalb die zeitlichen Veränderungen des Glutathiongehaltes durch die Pharmaka prüfte, stellte ich zuerst über den Glutathiongehalt des Blutes sowie seine zeitlichen Veränderungen bei normalen Kaninchen Untersuchungen an, aus denen sich folgendes

ergab: Bei der Untersuchung von 10 Kaninchen auf den Glutathiongehalt des Blutes zeigte sich, daß dessen Minimalwert 0.022%, sein Maximalwert 0.039%, der Durchschnittswert 0.031% beträgt (siehe Tabelle 1). Ferner entzog ich dem Tier das Blut stündlich und berücksichtigte die Ab- und Zunahme des Glutathiongehaltes, um zu prüfen, ob nicht die wiederholte Blutentziehung bei den Versuchen eine Schwankung desselben herbeiführen könnte. Ich fand, daß bis zu viermaliger Blutentziehung gar kein Unterschied zu bemerken war, daß jedoch bei der fünften bei der Hälfte der Fälle zwar keine Schwankung, aber bei der anderen Hälfte eine geringfügige Abnahme (3–6%) stattfand (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Glutathiongehalt des Blutes und seine zeitliche Veränderung bei normalen Kaninchen.

Tier Nr.	Datum 1938	Körpergewicht des Kaninchens (g)	Glutathiongehalt (%)					Maximal- vermehrungs- bzw. -verminderungs- sätze (%)
			0 St.	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.	
1	27/II	2150	0.0337	0.0337	0.0337	0.0337	0.0325	—3
2	„	2250	0.0262	0.0262	0.0262	0.0262	0.0248	—5
3	1/III	2160	0.0353	0.0353	0.0353	0.0353	0.0352	
4	„	2190	0.0397	0.0397	0.0397	0.0397	0.0397	
5	„	2240	0.0314	0.0314	0.0314	0.0314	0.0314	
6	2/III	2320	0.0225	0.0225	0.0225	0.0225	0.0210	—6
7	„	2130	0.0255	0.0255	0.0255	0.0255	0.0240	—5
8	„	2360	0.0345	0.0345	0.0345	0.0345	0.0345	
9	3/III	2400	0.0293	0.0293	0.0293	0.0293	0.0278	—5
10	„	2260	0.0369	0.0369	0.0369	0.0369	0.0369	
Durchschnittswert			0.0315	/	/	/	/	/

Aus diesen Resultaten geht hervor, daß bezüglich des Glutathiongehaltes des Blutes normaler Kaninchen eine mehr oder weniger große Verschiedenheit je nach der Individualität vorhanden ist, deren Durchschnittswert 0.031% beträgt und daß eine viermalige Blutentziehung in Abständen von je 1 Stunde keinen Einfluß auf den Glutathiongehalt ausübt. Im Vergleich mit meinen Vorgängern liegt mein Ergebnis des Durchschnittswertes gerade in der Mitte zwischen den 0.02% von *Kitamura* und den 0.032% von *Okuda*³¹⁾ und ist weit kleiner als der Wert *Nakais*³²⁾ (0.051%).

Die Differenz der Zahlenwerte der Experimentatoren hängt demnach, wie *Kennaway*³³⁾, *Binet*³⁴⁾ und *Delaville*³⁵⁾ u. a. angaben, von dem Indikator bei der Bestimmung des Glutathiongehaltes ab. Der

Indikator der Stärkelösung scheint einen höheren Wert zu zeigen als der des Nitroprussidnatriums, und wenn dieser Wert direkt mit Jodlösung titriert wird, erhält man einen niedrigeren Wert, als wenn die überschüssige Jodlösung mit Natriumthiosulfat titriert wird. Aufgrund der oben erwähnten Tatsachen scheint die Differenz zwischen meinen Ergebnissen und denen meiner Vorgänger auf der Verschiedenheit des Indikators zu beruhen; demnach dürfte meine Methode gerechtfertigt sein.

B. Über den Einfluß des Bulbocapnins, Harmins und Harmalins auf den Glutathiongehalt.

1) Bulbocapnin. Es wurde der Einfluß der Injektionen von Bulbocapnin in verschiedenen Dosen auf den Glutathiongehalt des Blutes untersucht. 0.5 mg dieses Stoffes üben keine erkennbare

Tabelle 2. Einfluß des Bulbocapnins auf den Glutathiongehalt des Blutes.

Tier Nr.	Datum 1938	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt (%)					Maximal- vermin- derungs- sätze (%)
				n. d. Inj. v. d. Inj.	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.	
1	4/III	2330	1	0.0255	0.0240	0.0240	0.0240	0.0250	-6
2	"	2380	"	0.0330	0.0315	0.0300	0.0300	0.0320	-9
3	"	2230	"	0.0270	0.0270	0.0255	0.0240	0.0261	-11
4	5/III	2170	"	0.0330	0.0270	0.0300	0.0300	0.0315	-9
5	"	2720	"	0.0280	0.0270	0.0270	0.0240	0.0250	-14
Durchschnittswert									-9.8
6	6/III	2530	5	0.0300	0.0300	0.0270	0.0270	0.0275	-10
7	"	2650	"	0.0300	0.0270	0.0270	0.0255	0.0285	-15
8	7/III	2250	"	0.0360	0.0330	0.0315	0.0300	0.0335	-17
9	"	2240	"	0.0345	0.0330	0.0315	0.0285	0.0320	-7
10	"	2520	"	0.0240	0.0240	0.0225	0.0225	0.0230	-6
Durchschnittswert									-11
11	8/III	2500	10	0.0300	0.0285	0.0285	0.0255	0.0274	-15
12	"	2200	"	0.0390	0.0375	0.0375	0.0345	0.0375	-12
13	9/III	2310	"	0.0285	0.0285	0.0270	0.0255	0.0270	-11
14	"	2170	"	0.0375	0.0360	0.0330	0.0315	0.0360	-13
15	"	2130	"	0.0360	0.0345	0.0330	0.0315	0.0352	-13
Durchschnittswert									-13

Tabelle 3. Einfluß des Bulbocapnins auf den Glutathiongehalt des Blutes.

Tier Nr.	Datum 1938	Körpergewicht des Kaninchens (g)	Injektionsdosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt (%)				Maximalvermehrungs- bzw. -verminderungs-sätze (%)	
				n. d. Inj. v. d. Inj.	1 St.	2 St.	3 St.		4 St.
16	10/III	2130	15	0.0285	0.0270	0.0270	0.0265	0.0275	-5
17	"	2540	"	0.0270	0.0255	0.0250	0.0250	0.0255	-7
18	"	2190	"	0.0255	0.0245	0.0240	0.0230	0.0245	-9
19	11/III	2030	"	0.0250	0.0240	0.0240	0.0240	0.0246	-4
20	"	2270	"	0.0225	0.0225	0.0210	0.0210	0.0215	-6
Durchschnittswert									-6
21	11/III	2250	20	0.0240	0.0240	0.0255	0.0240	0.0240	+6
22	"	2640	"	0.0300	0.0300	0.0315	0.0300	0.0300	+5
23	12/III	2120	"	0.0345	0.0360	0.0360	0.0345	0.0330	+4
24	"	2070	"	0.0330	0.0330	0.0345	0.0330	0.0315	+5
25	"	2370	"	0.0270	0.0270	0.0285	0.0270	0.0255	+6
Durchschnittswert									+5.2
26	13/III	2160	25	0.0345	0.0345	0.0360	0.0345	0.0330	+4
27	"	2230	"	0.0270	0.0300	0.0315	0.0315	0.0300	+16
28	"	2090	"	0.0285	0.0285	0.0300	0.0285	0.0255	+5
29	14/III	2150	"	0.0255	0.0255	0.0270	0.0270	0.0255	+5
30	"	2180	"	0.0330	0.0330	0.0345	0.0345	0.0330	+4
Durchschnittswert									+6.8

Wirkung aus, während eine Dosis von 1 mg jedesmal eine Verminderung des Glutathiongehaltes 1 bis 4 Stunden lang nach der Injektion hervorruft; die Maximalverminderung beträgt 6-14%, durchschnittlich (5 Beispiele) 9.8%. Des weiteren rufen 5-10 mg von diesem Stoffe eine etwas stärkere Verminderung des Glutathiongehaltes hervor; die Maximalverminderung beträgt bei 5 mg durchschnittlich 11%, bei 10 mg 13%. Bei der Injektion von 15 mg aber fällt sie durchschnittlich auf 6% herab (siehe Tabelle 2-3). Wenn dagegen die Dosen auf 20-25 mg gesteigert werden, so tritt jedesmal eine Vermehrung des Glutathiongehaltes 1 bis 3 Stunden nach der Injektion auf; die Maximalvermehrung beträgt durchschnittlich bei 20 mg 5.2%, bei 25 mg 6.8% (siehe Tabelle 3).

Also, kleine und mittlere Dosen von Bulbocapnin vermindern den Glutathiongehalt im Blute, während große Dosen ihn vermehren.

2) Harmin. Eine Injektion von 0.5 mg dieses Stoffes übt auf den Glutathiongehalt des Blutes fast keinen Einfluß aus. Eine solche von 1 mg vermindert ihn jedesmal um ein wenig. Je weiter die Dosis über 5 mg gesteigert wird, desto stärker wird die Verminderung des Glutathiongehaltes. Bei einer Dosis von 15 mg beträgt der Durchschnittswert der Maximalverminderung 18%. In bezug auf die zeitlichen Verhältnisse tritt in vielen Fällen der Maximalverminderungswert 2-3 Stunden nach der Injektion ein (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Einfluß des Harmins auf den Glutathiongehalt des Blutes.

Tier Nr.	Datum 1938	Körpergewicht des Kaninchens (g)	Injektionsdosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt (%)				Maximalverminderungsätze (%)	
				n. d. Inj. v. d. Inj.	1 St.	2 St.	3 St.		4 St.
1	15/IV	2340	1	0.0353	0.0338	0.0325	0.0323	0.0338	-8
2	"	2350	"	0.0308	0.0293	0.0278	0.0278	0.0285	-9
3	"	2190	"	0.0368	0.0352	0.0337	0.0337	0.0347	-8
Durchschnittswert									-8
4	16/IV	2000	5	0.0353	0.0323	0.0308	0.0308	0.0338	-12
5	"	2430	"	0.0338	0.0293	0.0293	0.0293	0.0301	-13
6	"	2250	"	0.0368	0.0353	0.0323	0.0323	0.0340	-12
Durchschnittswert									-12
7	18/IV	2320	10	0.0382	0.0367	0.0352	0.0337	0.0351	-12
8	"	2270	"	0.0397	0.0382	0.0353	0.0338	0.0372	-15
9	"	2250	"	0.0367	0.0353	0.0323	0.0307	0.0345	-16
Durchschnittswert									-14
10	19/IV	2210	15	0.0337	0.0292	0.0277	0.0277	0.0297	-17
11	"	2170	"	0.0323	0.0292	0.0277	0.0263	0.0285	-18
12	"	2410	"	0.0307	0.0292	0.0263	0.0248	0.0279	-19
Durchschnittswert									-18

Also, Harmin in kleinen bis großen Dosen vermindert den Glutathiongehalt des Blutes.

3) Harmalin. Wie man in Tabelle 5 sieht, zeigt dieser Stoff erst bei 1 mg eine Wirkung, und zwar vermindert er den Glutathiongehalt des Blutes in leichtem Grade. Bei 5 mg wird diese Wirkung ein wenig größer. Bei 10 mg wird sie noch stärker. Die Vermin-

286 H. Asakawa: Über d. Einfluß d. sog. extrapyramidalen Gifte, Bulbo-

derung des Glutathiongehaltes erreicht hier ihr Maximum; sie beträgt durchschnittlich 19%.

Tabelle 5. Einfluß des Harmalins auf den Glutathiongehalt des Blutes.

Tier Nr.	Datum 1938	Körpergewicht des Kaninchens (g)	Injektionsdosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt (%)				Maximalverminderungsätze (%)	
				n. d. Inj. v. d. Inj.	1 St.	2 St.	3 St.		4 St.
1	23/IV	2130	1	0.0277	0.0277	0.0262	0.0247	0.0267	-11
2	"	2300	"	0.0322	0.0322	0.0308	0.0293	0.0311	-9
3	"	2000	"	0.0292	0.0277	0.0262	0.0257	0.0274	-11
Durchschnittswert									-10
4	24/IV	2450	5	0.0338	0.0323	0.0308	0.0293	0.0308	-13
5	"	2540	"	0.0308	0.0292	0.0277	0.0262	0.0286	-14
6	"	2430	"	0.0353	0.0337	0.0322	0.0307	0.0323	-13
Durchschnittswert									-13
7	2/V	2610	10	0.0352	0.0308	0.0307	0.0293	0.0322	-17
8	"	2040	"	0.0307	0.0263	0.0262	0.0247	0.0285	-19
9	"	2390	"	0.0277	0.0247	0.0232	0.0218	0.0250	-21
Durchschnittswert									-19

Also, Harmalin vermindert ebenso wie Harmin in kleinen bis großen Dosen den Glutathiongehalt des Blutes.

Gemäß den obigen Resultaten vermindern Bulbocapnin in kleinen und mittleren Dosen, sowie Harmin und Harmalin in kleinen bis großen Dosen den Glutathiongehalt des Blutes von Kaninchen, während Bulbocapnin in großen Dosen ihn vermehrt. In der vermindernenden Wirkung ist von den drei genannten Substanzen Harmalin am stärksten, dann folgt Harmin; Bulbocapnin wirkt am schwächsten.

2. Über den Einfluß auf den Glutathiongehalt der Gewebe.

A. Glutathiongehalt der Leber und der Milz normaler Kaninchen.

Nach Uyei, Kitamura, Okuda u. a. zeigt der Glutathiongehalt der verschiedenen Gewebe größere oder geringere Verschiedenheiten je nach dem Individuum und Alter; auch scheinen Schwankungen infolge verschiedener Methoden vorzuliegen, da die bisherigen Er-

gebnisse nicht übereinstimmen. Darum untersuchte ich als Kontrolle für die folgenden Versuche den Glutathiongehalt der Leber und der Milz normaler Kaninchen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 6 angegeben.

Demnach beträgt bei Betrachtung von fünf Stück Kaninchen das Minimum des Glutathiongehaltes in der Leber 0.250 %, das Maximum 0.310 %, durchschnittlich 0.280 %, in der Milz das Minimum 0.240 %, das Maximum 0.295 %, durchschnittlich 0.260 %.

Tabelle 6. Kontrolle.

Tier Nr.	Körper- gewicht des Kaninchens (g)	Glutathiongehalt						Datum 1938
		Leber			Milz			
		Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2510	45.7	127.500	0.2789	1.30	3.375	0.2596	17/III
2	2100	47.8	147.500	0.3086	1.98	4.875	0.2563	„
3	2070	56.2	174.500	0.3105	1.61	3.875	0.2407	18/III
4	2000	45.4	115.500	0.2544	1.05	2.625	0.2500	„
5	2080	48.1	120.500	0.2505	0.55	1.625	0.2954	„
Durchschnittswert (%)		/		0.2806	/	/	0.2604	/

Verglichen mit denen meiner Vorgänger stimmen meine Werte für die Leber zum größten Teil mit den Werten 0.252–0.31 %, durchschnittlich 0.283 % von *Kitamura*, und mit den Werten 0.245–0.306 %, durchschnittlich 0.283 % von *Harada*³⁶⁾ überein, aber im Vergleich mit dem Durchschnittswert 0.262 % von *Okuda* ist mein Wert etwas größer. Auch für die Milz stimmt mein Durchschnittswert fast mit den Werten 0.26 % von *Okuda* und 0.262 % von *Harada* überein, ist aber weit größer als der Wert 0.214 % von *Kitamura*.

So hängt also, wie schon oben erwähnt, die Nichtübereinstimmung der Zahlenwerte bei den Experimentatoren von dem Indikator bei der Bestimmung des Glutathiongehaltes ab. Da ich fand, daß meine Vorgänger, die die gleichen Methoden anwandten wie ich, die gleichen Ergebnisse erzielten, so wählte ich bei den folgenden Versuchen unter den Prozentsätzen des Glutathiongehaltes zur Kontrolle den Wert 0.280 % für die Leber und den Wert 0.260 % für die Milz.

B. Über den Einfluß des Bulbocapnins, Harmins und Harmalins auf den Glutathiongehalt der Leber und der Milz.

Aufgrund meiner im vorhergehenden Abschnitte beschriebenen Experimente wußte ich, daß Bulbocapnin, Harmin und Harmalin je einen bestimmten Einfluß auf den Glutathiongehalt des Blutes von Kaninchen ausüben. Darnach erschien mir die Frage sehr interessant, welchen Einfluß diese drei Substanzen auf den Glutathiongehalt der Organe ausüben mögen. Angaben darüber liegen noch nicht vor. Um also diese Verhältnisse zu prüfen, injizierte ich verschiedenen Kaninchen diese drei Substanzen und nach einer bestimmten Zeit wurden die Tiere getötet und der Glutathiongehalt der Leber und der Milz bestimmt.

Gemäß den vorigen Ergebnissen beim Blute wurden deutlich wirkende Dosen dieser Substanzen ausgewählt; desgleichen als Zeit für die Bestimmung zwei bis drei Stunden nach der Injektion, da zu dieser Zeit die drei Substanzen auf den Glutathiongehalt des Blutes die stärkste Wirkung ausüben. Die im folgenden besprochenen Versuche wurden in jedem Falle an 7 bis 9 Kaninchen vorgenommen. Jedoch wurden der Einfachheit halber nur 5 Fälle in der Tabelle wiedergegeben.

1) Bulbocapnin. Zuerst wurde der Glutathiongehalt der Leber und der Milz 3 Stunden nach einer Injektion von 10 mg Bulbocapnin, die den Glutathiongehalt des Blutes bedeutend vermindert, bestimmt: Der prozentuale Gehalt beträgt in der Leber im Minimum 0.253%, im Maximum 0.271%, durchschnittlich 0.264%; in der Milz im Minimum

Tabelle 7. Veränderung des Glutathiongehaltes 3 Stunden nach einer Injektion von 10 mg Bulbocapnin.

Tier Nr.	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt						Datum 1938
			Leber			Milz			
			Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2070	10	46.8	124.500	0.2660	1.05	3.175	0.3238	22/III
2	2200	„	49.7	132.500	0.2665	1.55	4.355	0.2809	„
3	2090	„	47.8	126.500	0.2646	1.43	3.895	0.2723	„
4	2200	„	60.9	165.500	0.2717	1.15	3.375	0.2934	23/III
5	2190	„	46.0	116.500	0.2532	1.45	3.965	0.2734	„
Durchschnittswert			/	/	0.2644	/	/	0.2894	/
Vermehrungs- bzw. Verminderungssätze gegenüber dem Normalwert (%)					-5.7	/	/	+11.1	/

Tabelle 8. Veränderung des Glutathiongehaltes 2 Stunden nach einer Injektion von 20 mg Bulbocapnin.

Tier Nr.	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt						Datum 1928
			Leber			Milz			
			Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2420	20	60.7	149.500	0.2463	2.00	6.375	0.3187	21/III
2	2210	..	56.2	131.500	0.2339	0.93	2.875	0.3091	..
3	2060	..	62.5	171.500	0.2744	2.51	6.625	0.2639	23/III
4	2290	..	53.8	150.500	0.2797	1.20	3.375	0.2812	24/III
5	2560	..	58.6	161.500	0.2755	1.70	5.125	0.3014	..
Durchschnittswert			/	/	0.2619	/	/	0.2948	/
Vermehrungs- bzw. Verminderungssätze gegenüber dem Normalwert (%)					-6.6	/	/	+13.2	/

0.272 %, im Maximum 0.323 %, durchschnittlich 0.289 %. Im Vergleich zum Werte bei normalen Kaninchen (für die Leber 0.280 %, die Milz 0.260 %) zeigt dieses Ergebnis eine Verminderung um 5.7 % für die Leber, und eine Vermehrung um 11.1 % für die Milz (siehe Tabelle 7).

Zweitens wurde der Glutathiongehalt der beiden genannten Organe zwei Stunden nach einer Injektion von 20 mg Bulbocapnin, die den Glutathiongehalt des Blutes auch bedeutend vermehrt, bestimmt: Er beträgt in der Leber 0.233–0.279 %, durchschnittlich 0.261 %; im Vergleich zum Werte bei normalen Kaninchen zeigt er eine Verminderung von 6.6 %. Für die Milz beträgt er 0.263–0.318 %, durchschnittlich 0.294 %, zeigt also eine Vermehrung von 13.2 % dem normalen Kaninchen gegenüber (siehe Tabelle 8).

Also, Bulbocapnin vermindert in mittleren bis großen Dosen den Glutathiongehalt der Leber, vermehrt dagegen den der Milz.

2) Harmin und Harmalin. Bei der Bestimmung des Glutathiongehaltes der Leber und der Milz 3 Stunden nach der Injektion von 10 mg Harmin, die den Glutathiongehalt des Blutes bedeutend vermindert, ergab sich, daß der prozentuale Gehalt für die Leber 0.252–0.266 %, durchschnittlich 0.258 % beträgt, für die Milz 0.284–0.308 %, durchschnittlich 0.295 %. Im Vergleich zu dem Werte bei normalen Kaninchen gemäß der im vorigen Abschnitt beschriebenen Versuche ergibt sich, daß in der Leber eine Verminderung um 7.8 %, in der Milz eine Vermehrung um 13.6 % eingetreten ist (siehe Tabelle 9). Bei der Injektion von 10 mg Harmalin belief sich der Glutathiongehalt der Leber auf 0.241–0.264 %, durchschnittlich auf 0.252 %, im Vergleich

zum Kontrollwerte trat eine Verminderung um 9.9% ein. Der Glutathiongehalt der Milz belief sich auf 0.291–0.322%, durchschnittlich auf 0.307%; im Vergleich zum Kontrollwerte trat hier eine Vermehrung um 17.9% ein (siehe Tabelle 10).

Tabelle 9. Veränderung des Glutathiongehaltes 3 Stunden nach einer Injektion von 10 mg Harmin.

Tier Nr.	Körpergewicht des Kaninchens (g)	Injektionsdosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt						Datum 1938
			Leber			Milz			
			Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2390	10	48.3	125.500	0.2577	1.15	3.375	0.2934	23/IV
2	2540	„	50.4	129.500	0.2569	0.77	2.375	0.3084	„
3	2050	„	44.4	118.500	0.2668	1.36	3.875	0.2849	„
4	2350	„	47.8	120.500	0.2520	1.13	3.355	0.2969	24/IV
5	2560	„	52.7	136.500	0.2590	1.23	3.625	0.2947	„
Durchschnittswert			/	/	0.2585	/	/	0.2957	/
Vermehrungs- bzw. Verminderungssätze gegenüber dem Normalwert (%)					-7.8	/	/	+13.6	/

Tabelle 10. Veränderung des Glutathiongehaltes 3 Stunden nach einer Injektion von 10 mg Harmalin.

Tier Nr.	Körpergewicht des Kaninchens (g)	Injektionsdosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt						Datum 1938
			Leber			Milz			
			Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2390	10	60.0	158.500	0.2640	1.20	3.875	0.3229	3/V
2	2230	„	48.2	116.500	0.2417	1.00	2.915	0.2915	5/V
3	2430	„	62.4	159.500	0.2556	1.04	3.125	0.3047	„
4	2360	„	42.9	105.500	0.2459	1.38	4.225	0.3063	6/V
5	2420	„	57.5	147.500	0.2565	1.40	4.345	0.3103	„
Durchschnittswert			/	/	0.2527	/	/	0.3071	/
Vermehrungs- bzw. Verminderungssätze gegenüber dem Normalwert (%)					-9.9	/	/	+17.9	/

Demnach vermindert eine bestimmte Menge von Harmin bzw. Harmalin den Glutathiongehalt der Leber, vermehrt dagegen den der Milz. An Intensität der Wirkung ist Harmalin stärker als Harmin,

Gemäß den obenerwähnten Resultaten vermindern Bulbocapnin in mittleren und großen Dosen, sowie Harmin und Harmalin in bestimmten Mengen den Glutathiongehalt der Leber, vermehren dagegen den der Milz. In der Intensität dieser vermindern bzw. vermehrenden Wirkung auf den Glutathiongehalt ist Harmalin am stärksten, dann folgt Harmin; Bulbocapnin in großen Dosen wirkt ziemlich schwach, in mittleren Dosen am schwächsten.

Besprechung der Ergebnisse.

Wenn wir nun das schon bekannte Reziprozitätsverhältnis zwischen der Gewebsatmung und dem Glutathion, d. h. die Tatsache, daß die Oxydation eines Gewebes zu dem Glutathiongehalt im Blute im umgekehrten Verhältnis (*Gabbe*³⁷⁾, *Blanchetière*³⁸⁾ u. a.), dagegen in den Organen im direkten Verhältnis steht (*Langley* u. *Itagaki*³⁹⁾, *Iwazawa*⁴⁰⁾, *Oguda*⁴¹⁾ u. a.), in Betracht ziehen, so stellen wir fest, daß Bulbocapnin in kleinen und mittleren Dosen die Oxydationsvorgänge im Blute fördert, in großen Dosen dagegen hemmt, daß ferner dieser Stoff in mittleren und großen Dosen die Oxydationswirkung in der Leber abschwächt, in der Milz dagegen fördert; daß weiterhin Harmin und Harmalin in kleinen bis großen Dosen die Oxydation im Blute fördern, in bestimmten Mengen die Oxydationsvorgänge in der Leber hemmen, dagegen die in der Milz fördern. Auf welchen Mechanismus dann die Vorgänge beruhen, daß diese 3 Substanzen den Glutathiongehalt des Blutes, der Leber und der Milz vermehren bzw. vermindern ist äußerst schwierig klarzustellen, da die ganzen Vorgänge bei der Bildung des Glutathions noch nicht klar geworden sind.

Daß Bulbocapnin, Harmin und Harmalin ebenfalls eine zentral reizende Wirkung auf den Sympathicus ausüben können, wurde von *Tachibana*, *Uchihashi*, *Miyake*, *Aoyama* und mir selbst in verschiedenen Versuchen über Blutzucker, Kalziumstoffwechsel, Blutgerinnung usw. bewiesen. Auch erklärte *Aoyama* aufgrund seiner Versuche an dem im Körper befindlichen Uterus des Kaninchens, daß das Bulbocapnin in kleinen und mittleren Dosen die fördernden Fasern des Sympathicus reizt und in großen Dosen dessen hemmende Fasern anregt.

Andererseits ist es eine bekannte Tatsache, daß die Milz das Blut in reichlicher Menge aufbewahrt, bei der Kontraktion dieses Blut, dessen Hämoglobingehalt ca. 15% größer ist als der des Blutes, das im normalen Zustand zirkuliert, in das ganze Zirkulationssystem ausstößt und so sie zirkulierende Blutmenge vermehrt, ferner daß sie

durch eigene Ausdehnung das Blut resorbiert, die zirkulierende Blutmenge vermindert und sich so an der Regulierung der Zirkulation des ganzen Körpers beteiligt. Daß ferner das Volumen der Milz durch Reizung des Sympathicus auffallend eingeschränkt werden kann, ist seit den Arbeiten von *Barcroft*⁴²⁾, *Skramlik*⁴³⁾, *Tournade*, und *Schkawera* u. a. allgemein anerkannt. Diese Volumenverminderung der Milz beruht nach *Kure*⁴⁴⁾ auf der sympathischen Reizung des glatten Muskels der Milzkapsel und des Milzbälkchens. *Kunisho*⁴⁵⁾ stellte weiterhin fest, daß es in dem glatten Muskel der Milz nicht nur fördernde, sondern auch hemmende Fasern des Sympathicus gibt und daß die hemmenden Fasern, wenn gereizt, die Muskeln der Milz erschlaffen lassen.

Wenn man nun die Wirkung der 3 erwähnten Substanzen auf den Glutathiongehalt des Blutes und auf das sympathische Nervensystem betrachtet, so scheint die Verminderung des Glutathiongehaltes im Blute durch kleine und mittlere Dosen von Bulbocapnin, sowie durch kleine bis große Dosen von Harmin und Harmalin mit der Erregung der fördernden Fasern des Sympathicus eng verknüpft zu sein. Die Sympathicusreizung scheint auf diese Weise die Oxydation im Blute zu fördern. Wenn man aber auch daran denkt, daß die Milz durch die Reizung der fördernden Fasern des Sympathicus ihr Blut, dessen Hämoglobingehalt höher ist als im ganzen Zirkulationssystem, abgibt, so scheint es nicht ohne weiteres zu verneinen zu sein, daß an diesem Mechanismus die Kontraktion der Milz mehr oder weniger teilnehmen könnte. Aus dem gleichen Grunde würde der Vermehrung des Glutathiongehaltes des Blutes infolge der Wirkung einer großen Dosis von Bulbocapnin die Erregung der hemmenden Fasern des Sympathicus zugrundeliegen. Die Erschlaffung der Milz könnte auch hier daran teilnehmen. Im weiteren entsteht die Frage: Auf welche Weise geht die Wirkung der 3 Substanzen auf den Glutathiongehalt der Organe vor sich? *Gersholowitz* u. *Campbell*⁴⁶⁾ behaupteten, daß die Leber das Lager des Glutathions sei. *Imanishi*⁴⁷⁾ bewies, daß in der Leber die Spaltung des Glutathions, wie die des Glykogens, durch Insulin gehemmt, durch Adrenalin gefördert wird. *Ohhashi*⁴⁸⁾ hat dann berichtet, daß der Reiz des Sympathicus die Bildung des Adrenalins, sowie die Spaltung des Glutathions in der Leber befördert und dessen Gehalt vermindert. Ferner haben unter anderen *Lephene*, *Nishikawa*, *Joannowitch*, *Ebnöther* und *Gutknecht*⁴⁹⁾ durch verschiedenerlei Untersuchungen festgestellt, daß die Leber und die Milz in enger Beziehung zueinander stehen. Andererseits ist durch *Tachibanas*, *Miyakes* und meine eigenen Versuche klar geworden, daß Bulbocapnin, Harmin und Harmalin zentral den Sympathicus reizen, die Sekretion des

Adrenalins fördern und somit Hyperglykämie hervorrufen. Aus diesen Verhältnissen möchte ich den Vorgang der Wirkung der genannten 3 Substanzen auf das Glutathion der Organe folgendermaßen erklären: Die Verminderung des Glutathiongehaltes der Leber durch die obengenannten 3 Substanzen beruht auf einer verstärkten Spaltung des Glutathions in der Leber, die durch die von den 3 Substanzen bewirkte Erregung des Sympathicus und folglich durch eine gesteigerte Sekretion des Adrenalins aus der Nebenniere hervorgerufen wird. Die Vermehrung des Glutathiongehaltes der Milz durch diese Pharmaka scheint auf den kompensatorischen Zuzuschuß der Milz zur Verminderung des Glutathiongehaltes in der Leber zurückzuführen zu sein, weil zwischen Leber und Milz eine gegenseitige Unterstützungsfunktion bestehen soll.

Zusammenfassung.

1. Der Glutathiongehalt des Blutes, der Leber und der Milz von normalen Kaninchen beträgt im Durchschnitt der Prozentsätze 0.031 % für das Blut, 0.280 % für die Leber und 0.260 % für die Milz mit größeren oder geringeren individuellen Verschiedenheiten.

2. Bulbocapnin vermindert in kleinen und mittleren Dosen den Glutathiongehalt des Blutes von Kaninchen, vermehrt ihn dagegen in großen Dosen. Die gleiche Substanz in mittleren und großen Dosen vermindert den Glutathiongehalt der Leber, vermehrt dagegen den der Milz.

3. Harmin und Harmalin vermindern in kleinen bis großen Dosen den Glutathiongehalt des Blutes von Kaninchen und vermindern auch in bestimmten Mengen den Glutathiongehalt der Leber, vermehren dagegen den der Milz.

4. In der vermindernenden Wirkung auf den Glutathiongehalt des Blutes ist unter den 3 genannten Stoffen Harmalin am stärksten, dann folgt Harmin; Bulbocapnin wirkt am schwächsten, besitzt aber auch eine vermehrende Wirkung, die die 2 erstgenannten Stoffe nicht besitzen. In der vermindernenden bzw. vermehrenden Wirkung auf den Glutathiongehalt der Leber bzw. der Milz zeichnet sich auch Harmalin aus; schwächer sind in absteigender Reihenfolge Harmin und Bulbocapnin.

5. Die obenerwähnten Wirkungen lassen sich wohl so verstehen, daß sie auf die Reizwirkung dieser 3 Substanzen auf die sympathischen Zentren zurückzuführen sind.

Literatur.

- ¹ *Friedrich Peter*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51, S. 130, 1904. — ² *Hara*, Folia Pharmacologica Japonica Bd. 15, S. 29, 1932; Bd. 16, S. 60, 1933 u. Bd. 18, S. 47, 1934. — ³ *Franz Th. Brücke*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 179, S. 504, 1935. — ⁴ *Aoyama*, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 50, S. 2085, 1938 u. Jg. 51, S. 561, 1939. — ⁵ *Sarno*, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. Vol. 6, p. 714, 1931. — ⁶ *Katzenelbogen, Meehan*, Journ. of Pharmacol. Vol. 47, p. 131, 1933 & Vol. 51, p. 435, 1934. — ⁷ *Curti, Giuseppe*, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. Vol. 6, 1931. — ⁸ *Asakawa*, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 51, S. 792, 1939. — ⁹ *Neuner, Tappeiner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 35, S. 69, 1895. — ¹⁰ *Flury*, Ebenda Bd. 64, S. 105, 1910. — ¹¹ *Seto*, Folia Pharmacologica Japonica Bd. 9, S. 150, 1929 u. Bd. 10, S. 15, 1930. — ¹² *Kreitmair*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 147, S. 69, 1930. — ¹³ *Gunn*, Arch. internat. de Pharm. et de Therap. Vol. 38, p. 507, 1930. — ¹⁴ *Risi*, Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. Bd. 61, S. 817, 1931. — ¹⁵ *Decourt, Bonnard*, C. r. Soc. Biol. Tom. 104, p. 1209, 1930. — ¹⁶ *Tachibana*, Folia Pharmacologica Japonica Bd. 19, S. 346, 1935. — ¹⁷ *Miyake*, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 48, S. 2479, 1936. — ¹⁸ *Uchihashi*, Folia Pharmacologica Japonica Bd. 21, S. 77, 1935. — ¹⁹ *Inaba*, Ebenda Bd. 22, S. 14, 1936. — ²⁰ *de Jong, Schaltenbrand*, Kli. Wochenschr. Jg. 3, S. 2045, 1924. — ²¹ *Lewy, Fleischhacker*, Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 52, S. 351, 1926. — ²² *De Giacomo, Umberto*, Riv. Pat. nerv. Bd. 39, S. 110, 1932. — ²³ *Fischer*, Münch. med. Wochenschr. S. 451, 1929. — ²⁴ *Iwao*, Chiryō u. Shohō No. 144, S. 124, 1932 (Japanisch). — ²⁵ *Hopkins*, Biochem. Journ. Vol. 15, p. 286, 1921. — ²⁶ *Hubert Erlin Tunnicliffe*, Biochem. Journ. Vol. 19, p. 194, 1925. — ²⁷ *Henry Francis Holden*, Ebenda Vol. 19, p. 727, 1925. — ²⁸ *Uyei*, Journ. of Infect. Disease Vol. 39, 1926. — ²⁹ *Thompson u. Voegtlin*, Journ. of Biol. Chem. Vol. 70, p. 793, 1926. — ³⁰ *Kitamura*, Kioto-Ikadaigaku-Zasshi Bd. 3, S. 153, 1929. — ³¹ *Okuda*, Journ. of Biochem. Vol. 11, p. 407, 1930. — ³² *Nakai*, Journal of Gastroenterology Vol. 9, p. 1203, 1934. — ³³ *Kennaway, Hieger*, Biochem. Journ. Vol. 21, p. 751, 1927. — ³⁴ *Binet, Leon, Arnaudet*, C. r. Soc. Biol. Tom. 110, 24, 1932. — ³⁵ *Delaville*, C. r. Soc. Biol. Tom. 106, 1220, 1931. — ³⁶ *Harada*, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 43, Nr. 7, 1931. — ³⁷ *Gabbe*, Verh. physik. med. Ges. Würzburg Bd. 53, S. 98, 1928. — ³⁸ *Blanchetière*, C. r. Soc. Biol. Tom. 97, 1927. — ³⁹ *Langley, J. N. u. Itagaki, M.*, Journ. of Physiol. 51, 202, 1917. — ⁴⁰ *Iwazawa*, Tokyo-Iji-Shinshi Nr. 2633, S. 1454, 1929 (Japanisch). — ⁴¹ *Okuda*, Journ. of Biochem. 11, 183, 1929. — ⁴² *Barcroft*, Ergeb. d. Physiol. Bd. 25, S. 818, 1926 u. Journ. of Physiol. Vol. 60, p. 79, 1925. — ⁴³ *Skramlik, Tournade, Schkawera, von Kure*, Das autonome Nervensystem 2. Aufl., S. 415. — ⁴⁴ *Kure*, Ebenda. — ⁴⁵ *Kunisho*, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 47, S. 2929, 1935. — ⁴⁶ *Gershowitz, Campbell*, Zit. n. Rona's Berichte Bd. 67, S. 197, 1932. — ⁴⁷ *Imanishi*, Kioto-Ikadaigaku-Zasshi Bd. 4 (B), S. 1375, 1930. — ⁴⁸ *Ohhashi*, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 49, S. 1338, 1937. — ⁴⁹ *Lephene, Nishikawa, Gutknecht* u.a., Folia Endocrinologica Japonica Bd. 5, S. 249, 1929.