

Ueber die Einwirkung der Schilddrüse auf den Stoffwechsel nebst Vorversuchen über die Art der wirksamen Substanz in derselben.

Von

Dr. E. Roos,

Assistenzarzt an der medicin. Poliklinik.

(Aus dem Laboratorium des Herrn Professor Baumann in Freiburg i. B.)
(Der Redaction zugegangen am 10. Mai 1895.)

Die folgenden Untersuchungen sind auf Anregung von Herrn Prof. Kraske und des Herrn Prof. Goldmann, welche schon seit längerer Zeit Beobachtungen über die Wirkung der Thyreoidea angestellt haben, entstanden. Ich verdanke Herrn Prof. Goldmann werthvolle Rathschläge bei der Ausführung der Versuche und bin ihm besonders auch für seine gütige Unterstützung bei einigen entscheidenden Beobachtungen zu lebhaftem Dank verpflichtet.

Seitdem diese Versuche begonnen wurden, hat sich die Litteratur über die Thyreoidea sehr vermehrt.

Ich gebe im Folgenden einen kurzen Ueberblick über diejenigen Thatsachen und Beobachtungen, welche mit den von mir angestellten Untersuchungen in einem Zusammenhang stehen.

In der neueren Zeit sind in der Erkenntniss der Function der Schilddrüse zwei wichtige Schritte vorwärts gemacht worden. Reverdin und Kocher zeigten 1882 resp. 83 durch

ihre Beobachtungen an Menschen, denen die Thyreoidea operativ entfernt worden war, dass dieselbe ein für den Organismus wichtiges Organ ist, ohne welches derselbe in einen schweren Krankheitszustand, die sogenannte Kachexia thyreopriva, verfällt. Sie wiesen auf die Aehnlichkeit dieses Zustandes mit dem schon länger bekannten Krankheitsbilde des Myxoedema (atrophicum) hin, welches zuerst 1873 von William Gull, 1878 von W. N. Ord und später von Charcot und dessen Schülern unter dem Namen Cachéxie pachydermique ou état crétinoïde beschrieben wurde. Bei solchen Kranken findet sich gewöhnlich eine völlig atrophische, functionsunfähige Schilddrüse.

Diese Entdeckung am Menschen wurde bald durch eine grosse Reihe von Thierversuchen bestätigt. Es geht aus denselben mit Sicherheit hervor, dass die völlige Entfernung des Organs bei Fleischfressern in den meisten Fällen unter den Erscheinungen schwerer Tetanie zum Tode führt, auch bei Kaninchen nach Mitentfernung aller Nebenschilddrüsen, und dass sich durch diese Operation bei Herbivoren, besonders jungen Thieren (Kaninchen, Schafen, Ziegen, Schweinen), eine typische Kachexia thyreopriva erzeugen lässt (Schiff, v. Eiselsberg, Gley, Hofmeister, Breisacher). Anfängliche Versuche, die Erscheinungen nach der Operation auf secundäre Entzündung oder Nervenverletzungen zurückzuführen, können als völlig zurückgewiesen angesehen werden.

Der zweite wichtige Schritt war die merkwürdige Erfahrung — Schiff, Bircher, Horsley, v. Eiselsberg, Bettencourt und Serrano¹⁾ und andere — dass durch Transplantation einer Thierschilddrüse unter die Haut oder in das Peritoneum die schweren Erscheinungen des Schilddrüsenmangels erheblich gebessert werden können. Die Besserung tritt sehr schnell ein, bevor das eingeführte Organ angewachsen und functionsfähig geworden sein kann und verschwindet wieder nach völliger Resorption desselben. Daraus liess sich schliessen, dass die Resorption des Saftes des Organs die

¹⁾ Cit. nach Leichtenstern.

Besserung herbeigeführt haben musste. Vassale zeigte auch, dass intravenöse Injection von SchilddrüSENSaft einen von schwerer Tetanie nach Entfernung der Drüsen befallenen Hund schnell heilte. Nun lag ein Heilversuch beim Menschen nahe und George Murray war der Erste, welcher durch subcutane Injection eines Glycerinextracts der Drüse eine erhebliche Besserung bei Myxoedem erzielte. Bald darauf fand Howitz in Kopenhagen, dass durch den Mund eingenommene Schilddrüse gegen Myxoedem ebenfalls über alles Erwarten gut wirksam ist. Die bis jetzt mitgetheilten Fälle der Krankheit, welche durch diese beiden Methoden, besonders die letztere, eine schnelle und wenigstens zeitweise völlige Heilung erfuhren, sind schon sehr zahlreich. Auch bei einigen Fällen von Cachexia thyreopriva sind durch Einnehmen der Drüse sehr gute Heilerfolge erzielt wurden (Kocher, Leichtenstern, Sonnenburg).

Nach diesen Erfahrungen, dass nämlich die Schilddrüsenfunction durch Einführung todter SchilddrüSENSubstanz in verschiedener Form (auch gekocht und getrocknet) oder Extracten derselben ersetzbar ist, lässt sich vermuthen, dass die Thätigkeit dieses Organs in der Production eines Stoffes besteht, welcher für den Haushalt im Körper sehr wichtig ist. Das völlige Schwinden der über verschiedene Organsysteme verbreiteten Krankheitserscheinungen beim Myxoedem durch die Substitutionstherapie, wobei unter starker Diurese eine bedeutende Gewichtsabnahme eintritt, auch die neueren Beobachtungen von Leichtenstern und Wendelstadt, dass gesunde fette Personen durch Einnahme von Thyreoidea bei gleichbleibender Lebensweise an Körpergewicht stark abnehmen können, zeigen, dass dem wirksamen Princip in der Schilddrüse eine ganz erhebliche Einwirkung auf den Stoffwechsel zukommt.

Es sind daher wohl genauere Untersuchungen über den Einfluss der DrüSENSubstanz auf den Stoffwechsel schon deshalb wünschenswerth, um festzustellen, auf Kosten welcher Körperbestandtheile diese Gewichtsabnahmen eintreten. Dann wurde aber auch die Hoffnung gehegt, aus den Wirkungen der ein-

gegebenen Drüse Anhaltspunkte für das Wesen der wirksamen Substanz selbst gewinnen zu können.

Die bis jetzt vorhandenen Versuche sind fast nur bei Myxoedemkranken und in ziemlich geringem Umfang angestellt. Die ersten stammen von Mendel. Derselbe sah bei einer 58jährigen Myxoedemkranken die Urinmengen von 1100 auf 1450, 2000, 1600 und die tägliche Harnstoffmenge von 14,3 auf 20,25 gr., an einem Tage auf 36,4 steigen. Während der weiteren Kur (Injection eines Schilddrüsenextracts) schwankte dieselbe zwischen 19,2 und 25,2 gr. Ueber die Art der Ernährung der Kranken finden sich keine Angaben.

Weiterhin hat Napier (Glasgow) ebenfalls an einer 54jährigen Myxoedemkranken eine Reihe von Harnstoffbestimmungen gemacht und zwar bei einem unzweifelhaften Myxoedemrecidiv, das 5 Monate nach einer erfolgreichen Kur von subcutanen Einspritzungen von Schilddrüsenensaft aufgetreten war. Die Kranke stand immer unter derselben Krankenhauskost und erhielt etwas unregelmässig (im Allgemeinen jeden 3.—5. Tag) einen Schilddrüsenlappen von 30—40 grains Gewicht, feinzerschnitten in einem Tassenkopf Beeftea aufgerührt¹⁾. Der Erfolg war Besserung des Myxoedems unter erheblicher Gewichtsabnahme bei starker Diurese und vermehrter Harnstoffausscheidung. Dieselbe stieg von 19,8 gr. Anfangs (15. April) in unregelmässiger Weise auf 31,9, 36,7, 36,9, 33, ja auf 49,14 gr. am 12. Mai, um nachher wieder abzunehmen. Damit erklärt sich das bei steigender Harnmenge im Allgemeinen eher steigende specifische Gewicht des Harns.

Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kommt Ord (London) bei einer Myxoedemkranken, welche er mit täglich 20 Tropfen eines Glycerinextractes der Schilddrüse behandelte, so dass die Tagesdosis dem 6. Theil einer ganzen Drüse entsprach. Die Diät war genau die gleiche vor und während der Behandlung. Vor derselben fand sich ein Geringes weniger Stickstoff im Urin, als mit der Nahrung eingeführt wurde.

¹⁾ 1.8—2.4 gr. Drüse entsprechend.

3 Tage nach der ersten Darreichung des Mittels überstieg die mit dem Urin ausgeschiedene N-Menge bereits den Stickstoffgehalt der Nahrung und verhielt sich so während der ganzen Beobachtungszeit. Die Urinmenge war vermehrt, das Körpergewicht sank schnell. Was die anorganischen Harnbestandtheile anlangt, so wurden in Anbetracht der leicht erhöhten Körpertemperatur Veränderungen erwartet, wie sie im Fieber vorkommen. Ihre Ausscheidung erschien aber sehr wenig beeinflusst. Genauere Daten werden nicht gegeben und für später in Aussicht gestellt. Die Acidität des Harns entsprach dem jeweiligen Gehalt an Phosphorsäure. Die Vermehrung der N-Ausscheidung fand hauptsächlich in der Form von Harnstoff statt.

Die letzten mir bekannt gewordenen Untersuchungen rühren von Vermehren (Kopenhagen) her. Dieselben liegen ebenfalls erst in einer Art von auszüglicher Mittheilung ohne genauere Zahlenangaben vor. Vermehren untersuchte Einnahmen und Ausgaben von 3 Myxoedemkranken im mittleren Alter und fand, dass dieselben weniger N im Harn abgaben als in der Nahrung enthalten war. (Zur Bestimmung wurde allerdings in 2 Fällen die nur wenig zuverlässige Esbach'sche Methode verwandt). Die Kranken bekamen einer je 1 gr. leicht gekochter Kalbsthreoidea jeden 2. Tag, die beiden anderen «Thyreoidin» in Dosen von 0,1—0,4 gr. täglich¹⁾. Vermehren fand nun, dass bei allen Kranken innerhalb der ersten 5 Tage nach Beginn der Kur eine Steigerung der N-Ausscheidung im Harn eintrat, die an einigen Tagen das Doppelte und Dreifache der früheren Ausscheidung erreichte. Bei schwankender Einnahme schwankten auch die ausgeschiedenen N-Mengen, aber immer so, dass die Ausgaben die Einnahmen übertrafen. Dabei ergaben allerdings N-Bestimmungen im Koth bei einem Fall, dass, während vor der Behandlung 20% des in der Nahrung enthaltenen N in den Fäces erschienen, im Verlaufe

¹⁾ Thyreoidin nennt Vermehren den Alkoholniederschlag eines Glycerinauszuges der gutpräparirten und zerstoßenen Kalbsschilddrüse (2 Theile Glycerin auf 1 Theil Drüse), welcher bei Körperwärme getrocknet ist.

derselben nur 14–11% darin enthalten waren. Es wurde also während der Behandlung die Nahrung vom Darne besser ausgenutzt¹⁾, doch nicht so viel N mehr resorbirt, dass dadurch die erhöhten N-Ausgaben völlig erklärt wurden. Dieselben konnten nur auf einem vermehrten Umsatz der N-haltigen Bestandtheile des Organismus beruhen. Zur Erklärung des sehr bedeutenden Gewichtsverlustes der Kranken musste aber auch erhöhte Zersetzung von Körperfett angenommen werden. Doch wurden in dieser Richtung keinerlei Versuche angestellt.

Im Anschluss daran untersuchte Vermehren den Stoffwechsel von 6 nicht an Myxoedem leidenden Menschen, welche täglich 0,1–0,3 gr. Thyreoidin erhielten und fand bei 3 im jugendlichen und mittleren Lebensalter stehenden Individuen keine Veränderung der N-Ausscheidung, nur etwas zunehmende Diuresis. Bei 2 älteren Leuten trat aber eine der bei Myxoedematösen ähnliche, nur nicht so erhebliche Vermehrung der N-Ausscheidung unter Zunahme der Diuresis ein. Vermehren sucht diesen Körperzustand der alten Leute durch die Annahme eines physiologischen Schwundes der Thyreoidea im Alter zu erklären²⁾.

Meine Untersuchungen wurden ursprünglich auch an Menschen angestellt und zwar an einem Kropfkranken, welcher auf der hiesigen chirurg. Klinik mit Schilddrüse behandelt³⁾ und mir von Herrn Professor Kraske zu Stoffwechseluntersuchungen freundlichst zur Verfügung gestellt wurde, wofür

¹⁾ Nach einer Bemerkung von Ewald (Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 3, S. 55) wird bei Myxoedem während der Schilddrüsenfütterung die N-haltige Nahrung normal ausgenutzt.

²⁾ Noch weitere Arbeiten. S. Nachtrag.

³⁾ Die Kranken erhielten gepulverte Thyreoidea vom Schaf, welche nach folgender, von Herrn Professor Baumann angegebener Methode dargestellt wurde: Frische, sorgfältig von Bindegewebe und Fett freipräparirte Schafschilddrüsen wurden in kleine Stückchen geschnitten, kurz mit absolutem Alkohol abgewaschen und dann im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Sie sind dann besonders gut mit geringen Mengen Milchzucker pulverisirbar.

ich meinen verbindlichsten Dank ausspreche. Doch konnte bei dem sonst gesunden jungen Menschen die Diät nicht so streng eingehalten werden, dass ein genaueres Stickstoffgleichgewicht erhalten wurde, so dass bei den ziemlich geringen Thyreoideadosen die Veränderungen in der Ausscheidung nicht absolut sicher ausserhalb der durch das Essen bedingten Schwankungen fielen. Es war aber immerhin an manchen Tagen eine geringe Mehrausscheidung von N und Cl während der Drüsendarreichung zu erkennen. Auffallender schon war die Mehrausscheidung von P_2O_5 .

Nach diesen wenig sicheren Ergebnissen ging ich zum Thierversuch über und wählte dazu einen etwa einjährigen, mittelgrossen, ziemlich ausgewachsenen Hund, um einerseits ein möglichst junges Thier zu haben, bei denen ja nach vielfacher Erfahrung die Schilddrüse von grösserer Bedeutung ist, andererseits ein Thier, das nicht durch Wachsthum einen schwer berechenbaren Factor in die Stoffwechseluntersuchungen hineinbrachte.

Der Versuchsplan war, die N-, NaCl- und P_2O_5 -Ausscheidung unter der Einwirkung von grösseren Dosen per os eingeführter trockener Schilddrüse beim gesunden Thier und nach totaler Exstirpation dieses Organs festzustellen. Es war dabei allerdings zu befürchten, das Thier schnell zu verlieren, doch hoffte ich immerhin, dasselbe einige Tage nach der Operation ohne künstliche Zufuhr von Schilddrüse am Leben zu erhalten oder durch geringe Dosen des Mittels eben vor dem Tode zu retten, ohne dadurch allenfallsige Aenderungen des Stoffwechsels völlig auszugleichen.

Der Hund wurde beständig in demselben Käfig gehalten, in dem Urin und Koth gesammelt wurden und täglich Morgens 9¹/₂ Uhr katheterisirt. Darauf wurde er jeweils kurze Zeit ausserhalb des Käfigs beobachtet (besonders nach der Operation) und gewogen. Dann erhielt er das Futter.

Nach längeren Versuchen wurde bei einer täglichen Einführung von 80 gr. Hundekuchen, 500 cbcm. Milch und 300 cbcm. Wasser, was dem Thier zusammen in Form einer gewärmten

Suppe vorgesetzt wurde, Gewichtsconstanz bei ziemlich gleichbleibender N-Ausscheidung erreicht¹⁾. Diese Nahrung wurde während der ganzen Versuchszeit genau beibehalten²⁾. Nur ganz ausnahmsweise erhielt der Hund noch ausserdem etwas Wasser (s. Tabelle) und die Milch, in der er die nach der oben angeführten Methode gepulverte Schafschilddrüse gewöhnlich vor der Fütterung in einem kleinen Schälchen erhielt, wurde jeweils dem für die Suppe abgemessenen halben Liter entnommen. Diese Nahrung wurde regelmässig auch nach der Operation völlig gefressen und der Kübel immer Morgens trocken ausgeleckt gefunden. Nur ganz selten fanden sich einige kleine Stückchen Hundekuchen im Käfig verschleppt, was immer in der Tabelle bemerkt ist.

Die N-Bestimmungen wurden alle nach Kjeldahl ausgeführt unter Anwendung von $\frac{1}{4}$ Normallösungen³⁾, die NaCl-Bestimmungen nach Volhard. Die P_2O_5 wurde mit Uranlösung und Cochenilletinctur als Indicator⁴⁾ titirt. Bei langsamem Titiren und geeigneter Verdünnung des Harns lassen sich mit dieser Methode recht gut unter einander stimmende Werthe erhalten.

Der Versuch gestaltete sich folgendermaassen. (Siehe beiliegende Tabelle.)

¹⁾ Manche Schwankungen in der Ausscheidung rühren offenbar von einem bei dem jungen Thiere in 24 Stunden nicht ganz gleichmässig ablaufenden Stoffwechsel her, während die Durchschnittszahlen von 2 oder 3 Tagen unter einander viel besser übereinstimmen.

²⁾ Der Hundekuchen wurde immer demselben Vorrath entnommen und die Milch aus einer Milchgenossenschaft bezogen, in der immer die Milch sehr vieler Kühe gemischt wird, so dass die Zusammensetzung derselben nicht erheblich schwanken kann. Ausserdem war Wechsel von Trocken- und Grünfütterung, da der Versuch in den Winter fiel, auch ausgeschlossen. Es wurde unter diesen Umständen von genaueren Analysen der Nahrung abgesehen.

³⁾ Die Fäces jeder Stuhlperiode wurden jeweils in einem abgewogenen Becherglas in Schwefelsäure gesammelt, und der N-Gehalt einer aus dem gut durchgerührten Brei herausgenommenen, abgewogenen Probe bestimmt. Die dieser Probe entsprechende Stuhlmenge ist leicht zu berechnen.

⁴⁾ Vrgl. Huppert, Analyse des Harns, 1890, S. 450.

Tabelle zu Seite 26.

Datum. 1895.	Urinmenge in 24 Stunden.	Spec. Gew.	N-Gehalt.	Na Cl.	P ₂ O ₅ .	Koth.	N-Gehalt.	Körpergewicht.	Bemerkungen.
21./22. I.	500	1012	3,220	1,00	0,682	70 gr.	I. Stuhlperiode (10 Tage). Im Ganzen 6,097 gr. N ausgeschieden. Durchschnittlich pro Tag 0,609 gr.	8500 gr.	3,0 gr. trockene pulverisirte Thyreoidea in der Milch (10 Uhr Morgens).
22./23. »	490	1014	3,052	0,882	0,615	—		8500 »	
23./24. »	510	1014	3,088	0,816	0,797	50 »		8500 »	
24./25. »	560	1012	2,940	0,896	0,586	44 »		8500 »	
25./26. »	550	1013	3,060	0,776	0,661	135 »		8520 »	
26./27. »	480	1013	2,839	0,768	0,733	6 »		8420 »	
27./28. »	600	1012	3,654	0,840	0,667	22 »			
28./29. »	410	1016	2,706	0,984	0,570	88 »			
29./30. »	430	1016	2,754	1,118	0,695	60 »			
30./31. »	500	1015	3,080	1,00	0,628	122 »			
31./I. II.	530	1015	3,598	1,696	0,689	42 gr.	II. Stuhlperiode (11 Tage). Im Ganzen 6,371 gr. N ausgeschieden. Durchschnittlich pro Tag 0,579 gr.	8270 gr.	Bei einer Analyse der trockenen Thyreoidea nach Dumas gaben 0,317 gr. bei 12° und einem Barometerstand von 739 mm. 34 cbem. Gas, entsprechend 12,36% N. Es enthalten also 3,0 gr. Thyreoidea 0,370 gr. N. 6 gr. trockenes Drüsenpulver wurde mit Soda und Salpeter geschmolzen, die Schmelze in Wasser aufgenommen und die Phosphorsäure mit Ammoniummolybdatlösung ausgefällt. Das ausgeschiedene Ammoniumphosphormolybdat wurde in Ammoniak gelöst und mit Magnesiummischung versetzt. Das gebildete Mg(NH ₄)PO ₄ durch Glühen in Pyrophosphat übergeführt, dessen Gewicht 0,0725 gr. betrug. Dies entspricht 0,774% P ₂ O ₅ . Also enthalten 3 gr. trockener Drüse 0,023 gr. P ₂ O ₅ .
1./2. »	510	1019	3,944	1,326	0,673	75 »		8000 »	
2./3. »	560	1019	4,312	1,008	0,774	27 »		7950 »	
3./4. »	500	1018	3,920	0,700	0,741	67 »		7950 »	
4./5. »	490	1019	4,030	0,980	0,775	62 »		7950 »	
5./6. »	420	1020	3,586	1,344	0,808	73 »		7970 »	
6./7. »	800	1020	(6,44 =)	(0,8 =)	(1,431 =)	—			
7./8. »			3,22 in 24 St.	0,4 in 24 St.	0,715 in 24 St.	108 »			
8./9. »	490	1016	3,052	0,49	0,788	50 »			
9./10. »	430	1020	3,401	0,774	0,606	—			
10./11. »	270	1022	2,513	1,026	0,607	54 »			
11./12. II.	570	1014	3,371	1,14	0,644	53 gr.	III. Stuhlperiode (5 Tage). Im Ganzen 4,01 gr. N ausgeschieden. Durchschnittlich pro Tag 0,802 gr.	7900 gr.	6,0 gr. Thyreoidea pulv. in der Milch (= 0,741 gr. N und 0,046 gr. P ₂ O ₅).
12./13. »	400	1021	3,36	0,96	0,766	145 »		7850 »	
13./14. »	470	1019	3,364	1,012	0,760	39 »			
14./15. »	480	1017	3,44	0,96	0,768	67 »			
15./16. »	480	1016	3,44	0,768	0,728	48 »			
16./17. II.	600	1015	4,221	1,815	0,715	73 gr.	IV. Stuhlperiode (9 Tage). Im Ganzen 6,642 gr. N ausgeschieden. Durchschnittlich pro Tag 0,738 gr.	7630 gr.	
17./18. »	610	1019	4,334	1,586	0,838	38 »		7540 »	
18./19. »	350	1027	4,128	0,63	0,854	36 »		7530 »	
19./20. »	480	1019	4,015	0,864	0,889	62 »		7600 »	
20./21. »	480	1019	4,032	1,056	0,932	71 »			
21./22. »	450	1017	3,181	0,63	0,809	29 »			
22./23. »	480	1020	3,544	0,67	0,937	50 »			
23./24. »	180	1027	1,732	0,61	0,512	85 »			
24./25. »	280	1018	2,058	0,952	0,564	31 »			
25./26. II.	290	1022	2,649	0,986	0,584	66 gr.		V. Stuhlperiode (9 Tage). Im Ganzen 7,15 gr. N ausgeschieden. Durchschnittlich pro Tag 0,795 gr.	
26./27. »	390	1016	2,702	1,092	0,691	113 »	7485 »		
27./28. »	420	1017	2,691	1,092	0,588	32 »			
28./I. III.	520	1017	3,658	0,936	0,893	78 »			
1./2. »	300	1019	2,593	1,2	0,724	49 »			

(I. Fortsetzung.)

Datum. 1895.	Urinmenge in 24 Stunden.	Spec. Gew.	N-Gehalt.	NaCl.	P ₂ O ₅ .	Koth.	N-Gehalt.	Körpergewicht.	Bemerkungen.
2.3. III.	440	1017	3,249	0,88	0,711	29 gr.	V. Stuhlperiode (9 Tage). Im Ganzen 7,15 gr. N ausgeschieden. Durchschnittlich pro Tag 0,795 gr.	7510 gr.	
3.4. >	570	1015	3,411	0,969	0,767	63 >		7460 >	
4.5. >	620	1016	3,602	1,24	0,863	15 >			
5.6. >	600	1016	3,549	1,20	0,715	63 >			
6.7. III.	560	1014	3,165	0,896	0,663	49 gr.	Fehlt.	7420 gr.	
7.8. >	500	1017	3,64	0,90	0,745	63 >		7330 >	
8.9. >	570	1016	3,411	1,25	0,747	35 >		7420 >	
9.10. >	590	1014	3,242	0,944	0,693	56 >			
10.11. >	580	1016	3,369	0,812	0,755	63 >			
11.12. >	590	1015	3,252	1,18	0,790	27 >			Nachmittags 2 $\frac{1}{2}$ Uhr Exstirpation beider Schilddrüsenlappen in Aethernarkose ¹⁾ nach vorherigem Katheterismus, so dass kein Harn verloren wird. Die beiden völlig getrennten Lappen wiegen frisch 6,2 gr. Nur geringe Blutung. Leichte Ausschälung der Lappen aus der Kapsel. Fortlaufende Naht der langen Muskeln und Knopfnahat der Haut nach völliger Stillung der Blutung. Beide Lappen auf dem Durchschnitt völlig normal. Jodoform-Collodium-Verband.
12.13. III.	470	1016	3,832	0,517	0,373	—		7400 gr. (mit leichtem Verband).	Während der Nacht 100 ccm. Wasser gesoffen. Ist heute Morgen recht munter, bellt etwas, aber weniger als sonst.
13.14. >	460	1015	3,381	0,322	0,469	82 gr.	V. Stuhlperiode (19 Tage).		9 $\frac{1}{2}$ Uhr Morgens beim Oeffnen des Käfigs steht der Hund schwankend, hat den R. Vorderfuss völlig steif gestreckt und fällt gleich danach auf die Seite. Gibt im Gegensatz zu sonst keinen Laut von sich. Bei dem nun vorgenommenen Katheterismus liegt der Hund regungslos, alle 4 Extremitäten straff gestreckt und hat eine stark vermehrte Athmungsfrequenz (wie Hunde im Sommer). Doch dauert dieser Anfall nur kurz. Daneben bisweilen eine Art von Singultus und fibrilläres Muskelzucken in einzelnen Muskeln, besonders des Kopfes. Die darauf dargereichte Milch, welche 1,0 gr. trockene gepulverte Thyreoidea enthält, nimmt er ohne grosse Schwierigkeit. Im Verlauf des Vormittags fällt er noch mehrmals auf die Seite mit straffgestreckten Beinen und athmet auch schneller. Nachmittags hat er bereits das Morgens in den Käfig gestellte gewöhnliche Futter (abzüglich der mit der Thyreoidea gereichten Milch) gefressen. Gegen Abend ist er entschieden munterer, kommt auf Rufen ans Gitter, kann gut stehen, hat keine sichtbaren Krämpfe und normale Athmung. Er ist aber langsamer als sonst in seinen Bewegungen und gibt keinen Laut von sich.

¹⁾ Herr Professor Goldmann hatte die Freundlichkeit, die Operation im Versuchszimmer der chirurgischen Klinik auszuführen, wofür ich, sowie für manchen Rathschlag, verbindlichst danke.

(II. Fortsetzung.)

Datum. 1895	Urinmenge in 24 Stunden.	Spec. Gew.	N-Gehalt.	Na Cl.	P ₂ O ₅ .	Koth.	N-Gehalt.	Körpergewicht.	Bemerkungen.
14. 15. III.	530	1019	5,351	1,431	0,809	35 gr.		7420 gr.	Futterkübel wie immer völlig trocken geleckt. Hund erheblich munterer als gestern, aber völlig still. Wunde von sehr guter Beschaffenheit, völlig reactionslos, trocken. Der Hund kann stehen und gehen und hat normale Athmungsfrequenz. Doch zeigt er beim Gehen eine gewisse Steifigkeit in den Hinterbeinen, bewegt sich langsamer und setzt sich bei jeder Gelegenheit. Mit der Milch 0,25 gr. gepulverte Thyreoidea.
15. 16. "	570	1013	3,411	1,254	0,427	66 "			0,25 gr. Thyreoidea mit der Milch. Hund munter, nur etwas langsamer in seinen Bewegungen. Lläuft mir aber in schnellem Trab nach. Schont nur auffallend das R. Hinterbein, das er meist ganz steif hält. Wunde völlig verklebt und trocken.
16. 17. "	560	1014	3,586	0,952	0,450	57 "		7330 "	0,25 gr. Thyreoidea mit der Milch. Hund sehr munter. Bellt fast so laut wie früher. Ist sehr lebhaft, zeigt nur in den Hinterbeinen eine gewisse Steifigkeit. Benutzt gerne die Gelegenheit, sich zu setzen. Sonst keine abnormen Erscheinungen.
17. 18. "	580	1015	3,825	1,218	0,387	123 "			0,25 gr. Thyreoidea mit der Milch. Hund munter und bellt, zeigt aber während des Katheterisirens ziemlich starke Muskelzuckungen, besonders in den Hinterbeinen. Zittert, als ob er stark fröre trotz des milden Wetters. Auch beim Herumspringen sieht man einzelne Muskeln sich unwillkürlich contrahiren und die Beine zittern.
18. 19. "	620	1013	3,534	1,364	0,479	36 "		7300 "	Keine Thyreoidea. Hund sehr munter. Bellt fast wie sonst. Springt gut. Zeigt keine fibrillären Muskelcontractionen, nur manchmal leichte Steifigkeit eines Hinterbeines. Einige Stückchen Hundekuchen verschleppt und nicht gefressen (etwa 2 gr.).
19. 20. "	570	1015	4,049	1,083	0,656	83 "			1,0 gr. Thyreoidea. Wieder ziemlich starke Steifigkeit der Hinterbeine und fibrilläre Muskelzuckungen.
20. 21. "	630	1015	4,046	1,386	0,562	82 "		7140 "	Hund sehr munter, etwas aufgeregt. Zeigt sonst keine merklichen abnormen Erscheinungen.
21. 22. "	530	1015	3,431	1,007	0,457	100 "			Hund weniger munter. Bekommt beim Katheterisiren einen Anfall von krampfhaftem Strecken und Zucken in den Hinterbeinen, sowie von beschleunigter Athmung. Der Anfall dauert 2—3 Minuten. Nachher wird der Hund etwas herumgeführt, ist dabei langsam, die Hinterbeine sind ziemlich steif. Er benutzt jede Gelegenheit, sich auf dem Boden zu wälzen und die Hinterbeine krampfhaft zu strecken. Zittert häufig, als ob er fröre.
22. 23. "	360	1023	3,654	0,648	0,657	40 "		7100 "	Wenig munter. Ziemlich langsam und steif in den Hinterbeinen. Macht wieder Wälzbewegungen. Hat sich die Ohren blutig geschlagen. Keine sichtbaren Muskelzuckungen.
23. 24. "	460	1016	3,348	0,414	0,616	58 "			Bellt kaum, weniger munter als früher. Springt freigelassen aber ziemlich schnell herum und wälzt sich nieder. Etwas Zucken der Kopfmuskeln.

VI. Stuhlperiode.

Im Ganzen 13,611 gr. N ausgeschieden.
Durchschnittlich pro Tag 0,716 gr.

(III. Fortsetzung).

Datum. 1895.	Urinmenge in 24 Stunden	Spec. Gew.	N-Gehalt.	NaCl.	P ₂ O ₅ .	Koth.	N-Gehalt.	Körpergewicht.	Bemerkungen.
24-25. III.	460	1017	4,092	0,874	0,591	22 gr.		7150 gr.	Bellt nicht. Sieht etwas verstört aus, Nase etwas warm. Beim Katheterisiren Anfall der früher schon beobachteten frequenten Athmung mit einzelnen Zuckungen der Beine. Herausgeführt wälzt er sich beständig und fährt sich viel mit den Pfoten über die Nase, als ob er einen Reiz in derselben hätte. Läuft sehr breitspurig und steif mit den Hinterbeinen. Kann anscheinend manchmal das Maul nicht öffnen, bisweilen werden die Zähne klappernd aufeinander geschlagen und beim Zufühlen bemerkt man beständige, schnell aufeinander folgende Contractionen beider Masseteren. Manchmal wirft er sich im Käfig plötzlich auf den Boden. Nimmt nur mit Anstrengung und unter krampfhaftem Zähneklappern die Milch, in welcher ihm 6,0 gr. gepulverte Thyreoida beigebracht werden. Die Erscheinungen sind Abends noch ähnlich.
25-26. >	740	1015	4,972	2,22	0,855	41 >			Heute Morgen Alles rein gefressen. Hund munter, versucht zu bellen. Krampferscheinungen nicht wahrnehmbar. Springt freigelassen herum mit nur leichter Steifigkeit der Hinterbeine und folgt pünktlich. Hat nur nicht den hellen Gesichtsausdruck wie früher. Niest häufig und krampfhaft, fährt sich viel über die Nase und wälzt sich etwas auf dem Boden. Fühlt sich nicht mehr so warm an.
26-27. >	660	1016	4,365	1,254	0,677	58 >		6850 >	Munter, bellt aber nicht. Springt etwas breitbeinig, aber ohne alle Krampferscheinungen. Nur beim ruhigen Sitzen auf der Waage erfolgen plötzlich einige Zuckungen des ganzen Hintertheils, dass er fast herabfällt. Reibt sich viel die Nase und niest häufig. Nase ziemlich kühl Gesichtsausdruck ziemlich hell.
27-28. >	710	1017	4,485	1,704	0,894	100 >			Ziemlich munter; bellt etwas. Beim Katheterisiren einige Zuckungen in den Hinterbeinen, sonst keine Krämpfe oder Zuckungen. Folgt gut, ist aber etwas ungeschickt, stößt sich z. B. d. Kopf an. Führt sich viel über die Nase und wälzt sich. Etwa 5gr. Hundekuchen verschleppt und nicht gefressen.
28-29. >	470	1017	4,573	0,235	0,427	57 >		6720 >	Nase leicht warm. Führt sich viel über dieselbe und niest oft krampfhaft vielmals nach einander. Wälzt sich. Fibrilläres Zucken in den Kopfmuskeln und Masseteren. Beim Katheterisiren, wobei der Hund auf die R. Seite gelegt wird, fällt, wie auch schon in den letzten Tagen, das stark sichtbare Klopfen des Herzens auf.
29-30. >	600	1015	4,095	1,02	0,550	36 >			Bellt etwas. Manchmal leichtes Zucken in den Kopfmuskeln und Masseteren. Gelegentlich freiwilliges Zusammenschlagen der Kiefer. Geht etwas breitspurig. Nase ziemlich kalt.
30-31. >	430	1017	3,687	0,645	0,642	101 >		6640 >	Keine fibrillären Zuckungen oder Krämpfe. Gang ziemlich schnell, nur leicht steif. Gehorcht gut. Niest plötzlich wieder vielmal heftig und schlägt sich die Nase dabei so stark auf den Boden, dass die Zähne splintern. Etwa 2-3 gr. Kuchen verschleppt und nicht gefressen.
31. I. IV.	530	1013	3,301	0,689	0,548	37 gr.			Ziemlich munter. Fibrilläres Zucken der Kopfmuskeln und Masseteren. Heftiger Niesanfall. Abmagerung erheblich, aber durchaus nicht extrem.

VI. Stuhlperiode.

Im Ganzen 13,611 gr. N ausgeschieden.
Durchschnittlich pro Tag 0,716 gr.

Am 2. IV. musste die Untersuchung des Stoffwechsels wegen Reinigung des Laboratoriums abgebrochen werden. Der Hund wurde auf dieselbe Weise weiter gehalten. Nach wenigen Tagen traten die fibrillären Muskelcontractionen besonders in den Kopfmuskeln und Masseteren (Zähneklappern) beständiger und stärker auf, weniger am übrigen Körper. Die Hinterbeine waren meist ziemlich steif. Vom 13. IV. ab weitere erhebliche Verschlimmerung. Der Hund macht einen ganz verstörten Eindruck, beisst zwecklos in Gegenstände, niest sehr häufig und heftig, fährt sich viel mit den Pfoten über die Nase und macht Wälzbewegungen, manchmal auch krampfartige, unfreiwillige Bewegungen des ganzen Hintertheils. Erhält am 15. noch 1,0 gr. Thyreoidea, wird aber am 16. Morgens todt gefunden. Bei der Section zeigt sich die Halswunde völlig geheilt und sowie die unterliegenden Theile frei von jeder entzündlichen Reizung oder Resten einer solchen. Die Schilddrüse fehlt. Es finden sich auch in der Nähe der Aorta keine accessorischen Drüsen. An den Brustorganen nichts Abnormes. Milz lang, dünn, von derber Consistenz, anscheinend nicht vergrössert. Im Gehirn makroskopisch nichts Abnormes. Hypophyse etwa hanfkorngross (etwa 2(-3) mm. Durchmesser), blassrosa. In den Stirnhöhlen und der Nase findet sich nichts Abnormes, auch keinerlei Entzündung der Schleimhäute.

Zur Erleichterung der Uebersicht gebe ich nun tägliche Durchschnittszahlen der einzelnen Versuchsperioden.

In den ersten 10 Tagen vor Beginn der Thyreoidea-fütterung durchschnittlich:

$$N = 3,038 \text{ gr.}; \text{NaCl} = 0,907 \text{ gr.}; \text{P}_2\text{O}_5 = 0,663.$$

Nach Eingabe von 3,0 gr. trockener Thyreoidea die nächsten 7 Tage durchschnittlich:

$$N = 3,801 \text{ gr.}; \text{NaCl} = 1,122; \text{P}_2\text{O}_5 = 0,739 \text{ gr.}$$

Als vom 12.—16. Tag nach der erstmaligen Einnahme die N- und P_2O_5 -Ausscheidung wieder ziemlich constant wurde, wenn auch etwas höher als beim ursprünglichen N-Gleichgewicht¹⁾, so wurde diese Ausscheidung als Grundlage eines weiteren Versuchs benutzt.

Sie betrug in diesen 5 Tagen durchschnittlich:

$$N = 3,394 \text{ gr.}; \text{NaCl} = 0,968 \text{ gr.}; \text{P}_2\text{O}_5 = 0,733 \text{ gr.}$$

¹⁾ Vielleicht war der Hundekuchen, der natürlich nicht von Anfang an für alle Versuchstage abgewogen wurde, in dem warmen Laboratorium etwas trockener geworden.

Nach der am 16. erfolgten Darreichung von 6,0 gr. trockener Thyreoidea in den folgenden 5 Tagen durchschnittlich:

$$N = 4,146 \text{ gr.}; \text{NaCl} = 1,192 \text{ gr.}; \text{P}_2\text{O}_5 = 0,845 \text{ gr.}$$

Sehr zu bemerken ist dabei, dass die Mehrausscheidung von N und P_2O_5 , wie auch bei der ersten Eingabe von 3 gr. Thyreoidea viel länger anhält als die des NaCl, dessen Werth nach 2 Tagen jäh absinkt. Besonders auffallend ist die langdauernde Einwirkung auf die P_2O_5 -Ausscheidung, welche nur ganz allmählig ansteigt und nach Zurückgehen der erhöhten N-Ausscheidung auf ihren höchsten Werthen noch verharret.

Nun folgt ein längerer Zeitraum von 16 Tagen, in welchem sehr unregelmässige Ausscheidungen stattfinden, sowohl in Bezug auf die Harnmenge, als die festen Bestandtheile. Der Stoffwechsel hatte durch die hohe Schilddrüsensubstanz offenbar eine tiefgreifende Störung erlitten, die sich nur schwer und langsam wieder ausglich. Besonders bemerkenswerth ist dabei das jäh Absinken der Harnmenge (nach anfänglich entschieden diuretischer Wirkung der Drüsensubstanz (17. und 18. II.) und damit der N- und P_2O_5 -Ausscheidung (nicht des NaCl), nachdem sich die N-Ausscheidung vorher 2 Tage auf etwa Durchschnittszahlen gehalten hatte¹⁾ (22. und 23. II. der Tabelle).

Erst vom 9.—12. III. wurden wieder annähernd gleichmässige Ausscheidungen erreicht. Dieselbe betrug in diesen 4 Tagen durchschnittlich:

$$N = 3,318 \text{ gr.}; \text{NaCl} = 1,046 \text{ gr.}; \text{P}_2\text{O}_5 = 0,746 \text{ gr.}$$

Am 12. III. Nachmittags 2 $\frac{1}{4}$ Uhr Totalexstirpation der Schilddrüse. An den folgenden zwei Tagen (13. und 14.) bei genau gleicher Nahrung ohne Drüsenfütterung durchschnittlich:

$$N = 3,606 \text{ gr.}; \text{NaCl} = 0,419 \text{ gr.}; \text{P}_2\text{O}_5 = 0,421 \text{ gr.}$$

Am 14. Morgens nach dem Katheterismus wegen schwerer Tetanie 1,0 gr. Thyreoidea. Am nächsten Tag:

$$N = 5,351 \text{ gr.}; \text{NaCl} = 1,431 \text{ gr.}; \text{P}_2\text{O}_5 = 0,809 \text{ gr.}$$

¹⁾ Einen Urinverlust kann ich wohl als ausgeschlossen ansehen.

Die nächsten 4 Tage, an denen der Hund unter dem Einfluss von je 0,25 gr. trockener Thyreoidea stand:

$N = 3,589$ gr.; $NaCl = 1,197$ gr.; $P_2O_5 = 0,435$ gr.

Am nächsten Tag (20. III.) spontanes Steigen der N- und P_2O_5 -Ausscheidung.

Am 25. III. erhielt der Hund 6,0 gr. trockener Thyreoidea, um die Wirkung dieser Dosis auf das Thier mit und ohne Schilddrüse vergleichen zu können.

Die folgenden 5 Tage durchschnittlich täglich:

$N = 4,498$ gr.; $NaCl = 1,286$ gr.; $P_2O_5 = 0,682$ gr.

Die Ausscheidungen des normalen Hundes nach der Darreichung derselben Dosis in den folgenden 5 Tagen durchschnittlich (rep.):

$N = 4,146$ gr.; $NaCl = 1,192$ gr.; $P_2O_5 = 0,845$ gr.

Also ohne Schilddrüse eine stärkere N- und NaCl- und erheblich geringere Ausscheidung von P_2O_5 .

Dass die bei den tetanischen Anfällen manchmal sicherlich erhöht gewesene Körpertemperatur, welche leider nicht gemessen wurde, der Grund für die verminderte P_2O_5 -Ausscheidung ist, die von einigen Forschern in Fieber gefunden wurde¹⁾, scheint mir schon aus dem Grunde unwahrscheinlich, weil die P_2O_5 -Ausscheidung schon die beiden ersten Tage nach der Operation vor dem ersten Tetanieanfall bei völlig reactionsloser Wunde niedrig war und es auch später blieb. Nach einer Beobachtung von de Quervain²⁾ stieg die Temperatur in einem schweren tetanischen Anfall sehr hoch und sank nach wenig Stunden wieder zur Norm. Immerhin wird ein genauer P_2O_5 -Stoffwechsel unter ähnlichen Bedingungen an einem anderen Thier meine nächste Aufgabe sein.

Die Unterschiede in der N-Ausscheidung im Koth vor und nach der Operation sind ziemlich unbedeutend, jedenfalls nicht so, dass ein besonderer Schluss daraus gezogen werden könnte. Ebenso verhalten sich Differenzen in den normalen Perioden und denen mit Schilddrüsenfütterung.

¹⁾ S. v. Noorden, Patholog. d. Stoffwechsels, Berlin 1893, S. 223.

²⁾ Virch. Arch., 133. Bd., 1893, S. 491.

Als Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen können wir nun etwa Folgendes zusammenfassen:

Die Schilddrüsensubstanz bewirkt in grösseren Dosen beim gesunden Thier eine mehrere Tage andauernde, erhebliche Mehrausscheidung von Stickstoff (viel mehr als in der eingenommenen Drüse an N mehr zugeführt wurde) von NaCl und P_2O_5 . Die Mehrausscheidung des Cl dauert im Gegensatz zu der von N und P_2O_5 nur kurze Zeit (2—3 Tage) und sinkt dann meist steil tief unter den Durchschnittswerth. (S. 19. II. und 29. III. d. Tab.).

Beim Hund ohne Schilddrüse ist die Einwirkung der Substanz auf die Stickstoff- und Chlorausscheidung eher etwas stärker als beim gesunden Thier, während die Ausfuhr der Phosphorsäure erheblich hinter den entsprechenden Zahlen beim normalen zurückbleibt. Die Schilddrüsensubstanz verursacht also jedenfalls eine Zersetzung von Körpereiwiss und hat so eine gewisse Aehnlichkeit mit der Wirkung des Phosphors auf den Organismus. Ausserdem wirkt sie entschieden diuretisch (17. und 18. II., 26.—28. III. d. Tab.) auch bei einem Thier, das wohl gewiss keine abnorme Wasserretention hatte.

Wir müssen aber jedenfalls auch einen bedeutenden Einfluss der Schilddrüsensubstanz auf die Zersetzung von Fettgewebe annehmen, da die starken Gewichtsabnahmen unseres Versuchsthieres durch die vermehrte Eiweisszersetzung nicht genügend erklärt werden. Ob sich nach den obigen Versuchsergebnissen aber die Thyreoidea als Entfettungsmittel eignet, muss erst noch durch genauere Stoffwechseluntersuchungen womöglich am Menschen und mit kleineren Dosen festgestellt werden. Denn es ist immerhin denkbar, dass kleinere Gaben nur das vielleicht leichter zersetzliche Fett angreifen. Wie mit diesen Erfahrungen die Versuche von Michaelsen in Einklang zu bringen sind, welcher bei Katzen nach der Schilddrüsenexstirpation einen bedeutend erhöhten Gaswechsel fand, muss ich dahingestellt sein lassen. Bei der Beurtheilung der erheblichen Gewichtsabnahme unseres Hundes muss aber wohl auch die kalte Witterung in Erwägung gezogen werden, welche etwa vom 27. I. bis Anfang März herrschte,

Die Temperatur sank während dieser Zeit in dem sonst gut erwärmten Hunderaum in der Nacht immerhin auf 4—6° C.

Ein besonders auffallendes Verhalten in unserem Versuch zeigt die Ausscheidung der Phosphorsäure. Der Mehrausscheidung bei Einnahme von Schilddrüse entspricht eine Verminderung nach Entfernung des Organs auf fast die Hälfte, während Stickstoff und Kochsalz eher in grösseren Mengen ausgeschieden werden. Es scheint deshalb, soweit aus Versuchen an einem Thier überhaupt ein Schluss gezogen werden kann, der Schilddrüse ein erheblicher Einfluss auf den Phosphorsäurestoffwechsel zuzukommen. Ob dieser Einfluss so zu denken ist, dass der P_2O_5 -Umsatz und die Ausscheidung derselben ohne die Schilddrüse nicht genügend stattfinden kann, so dass ohne dieselbe eine Art von P_2O_5 -Retention im Körper zu Stande kommt, oder ob der Organismus nur mit Hilfe einer von der Schilddrüse gelieferten Substanz genügend P_2O_5 assimiliren kann, dafür sollen in einem weiteren Versuch unter genauer Berücksichtigung des P_2O_5 -Gehalts der Darmentleerungen Anhaltspunkte zu gewinnen gesucht werden. Viele Forscher stellen sich die Schilddrüsenenthätigkeit als eine entgiftende vor, indem sie annehmen, dass die Giftwirkung irgend eines Stoffwechselproductes durch dieselbe paralysirt wird. Welche Stoffe als solche angesprochen werden könnten, dafür fehlen bis jetzt alle Vermuthungen.

Die letztere der beiden obigen Annahmen besonders, dass nämlich ohne Schilddrüse nicht genügend P_2O_5 assimilirt werden kann, würde manche Erscheinungen beim Cretinismus und Myxoedem, z. B. das Zurückbleiben des Knochenwachsthums und die späte Verknöcherung beim Cretinismus, dann auch die mangelhafte Gehirnthätigkeit bei beiden Zuständen einem Verständniss näher bringen. Für die Tetanie wäre dadurch allerdings eine irgendwie einleuchtende Erklärung nicht geschaffen, wenn man nicht zu der jeder Analogie entbehrenden Hypothese greifen will, sich dieselbe durch acute P_2O_5 -Retention im Centralnervensystem etwa ähnlich der Urämie, respective durch acuten P_2O_5 -Mangel im Sinne unseres obigen Erklärungsversuchs hervorgerufen zu denken.

Dass die Phosphorsäure bei diesen Processen eine Rolle spielt, wird auch noch durch die interessanten Beobachtungen wahrscheinlich, welche Kocher bei Frauen mit Basedow'scher Krankheit gemacht hat. Es wurde bei denselben durch Eingabe von phosphorsaurem Natron eine auffallende Besserung fast aller Symptome des Morbus Basedowii erzielt. Man erhält dabei den Eindruck, als ob durch die Medication einem empfindlichen P_2O_5 -Mangel im Körper abgeholfen würde, den man durch die vielleicht abnorm starke Schilddrüsen-thätigkeit in Bezug auf Umsatz und Ausfuhr der P_2O_5 -haltigen Körperbestandtheile beim Basedow hervorgerufen sich vorstellen könnte, im Gegensatz zu der hochgradig herabgesetzten Thätigkeit des Organs beim Myxoedem.

Ich bin mir wohl bewusst, mit diesen Auseinandersetzungen, besonders auch in Anbetracht unserer geringen Kenntnisse des Phosphorsäure-Stoffwechsels überhaupt, den Boden des gegenwärtig Beweisbaren weit hinter mir gelassen zu haben. Ich glaube auch nicht, dass, wenn sich auch Einiges von diesen Annahmen bei späteren Versuchen als richtig erweisen sollte, die Verhältnisse so einfach liegen, dass dadurch die Erscheinungen völlig erklärt würden. Auch daran muss gedacht werden, dass die Verschiedenheiten in der P_2O_5 -Ausscheidung nur eine begleitende Nebenerscheinung sein könnten. Doch wollte ich immerhin diese durch die Versuchsergebnisse eröffneten Ausblicke nicht ganz unerwähnt lassen. Denn da auch durch die gründlichen Untersuchungen von de Quervain bereits gezeigt wurde, dass histologisch mit unseren heutigen Mitteln eine Erklärung der uns beschäftigenden Zustände nicht zu erhoffen ist, wird wohl die chemische Untersuchung vorerst der einzige etwas versprechende Weg bleiben.

II. Theil.

Gleichzeitig mit den eben beschriebenen Untersuchungen wurden Versuche gemacht, welche darauf abzielten, näheren Aufschluss über das Wesen der von der Schilddrüse producirten Substanz zu erhalten. Dass dieselbe eine Substanz

producirt, dass ein wirklicher Secretionsvorgang stattfindet, wird, abgesehen von den therapeutischen Erfahrungen, auch durch die histologischen Untersuchungen von Hürthle, Anderson und Anderen so gut wie sichergestellt. Ueber die Art der Substanz bestehen bis jetzt nur Vermuthungen. Die meisten Autoren, die sich darüber ausgesprochen haben, stellen sich dieselbe nach Analogie der Producte anderer Drüsen als Enzym, d. h. Eiweisskörper, vor. Auf dieser Vorstellung basiren auch die Darstellungsweisen der in der Therapie gebräuchlichen Tabletten, Thyreoidextracte und Alkoholfällungen aus solchen.

Um den völlig unbekanntem, so eigenartig wirkenden Körper genauer charakterisiren zu können, war vor Allem ein einigermaßen sicheres Reagens auf denselben von Nöthen. Nach längerem Ueberlegen wählten wir hierzu Kropfkranke, da nach den Erfahrungen von Reinhold und Emminghaus, Kraske, Bruns, Kocher und anderen Forschern bei den meisten Strumen eine deutliche Abnahme auf das Mittel hin eintritt. Herr Med.-Rath Dr. Eschbacher, Director der hiesigen Kreispflege-Anstalt, hatte die Freundlichkeit, aus seinem reichen Material uns Kropfkranke nach Bedürfniss zur Verfügung zu stellen, wofür wir unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

Es wurden womöglich parenchymatöse Strumen bei jüngeren Individuen ausgewählt und der Versuch jeweils als abgeschlossen angesehen, sobald die in bestimmter Weise behandelte Schilddrüsensubstanz in 2 Fällen eine zweifellose Wirkung gethan hatte. Es war dann der Schluss erlaubt, dass die betreffende Masse den specifischen Körper noch in wirksamer Form enthielt. Die Kranken blieben beständig in denselben Wohnungs- und Kostverhältnissen in der Anstalt, in der die meisten schon Monate und Jahre lang lebten. Es waren dadurch anderweitige, kropfändernde Einflüsse, als welche Ortsänderungen bekannt sind oder nach den Beobachtungen von Kocher Aufnahme ins Krankenhaus bei Genuss eines anderen Wassers, ausgeschlossen.

Die bis jetzt mitzutheilenden Versuche haben alle den Zweck, den Grad der Widerstandsfähigkeit der wirksamen Substanz zu prüfen.

Da die Wirksamkeit von Enzymen nach Einwirken von 5–10% Mineralsäuren erfahrungsgemäss aufhört, so wurden als

I. Versuch am 12. I. 1895

4,1 gr. pulverisirte, trockene Schafschilddrüse¹⁾ mit 10 ccm. 5proc. Salzsäure verrieben und 20 Minuten stehen gelassen. Dann mit Natriumcarbonatlösung neutralisirt, auf dem Wasserbade eingedampft und über Schwefelsäure getrocknet. Der kochsalzhaltige Rückstand wird in 4 gleiche Theile getheilt, deren jeder ziemlich genau 1 gr. trockener Drüse entspricht. Je zwei Theile werden an einen Kropfkranken verfüttert²⁾.

1. Gertrud M., 25 J. Parenchymatöse Struma mässigen Grades aller 3 Lappen, besonders stark R. R. Lappen ziemlich derb. Halsumfang 33 cm.

Am 14. und 15. I. je eines der 4 obigen Pulver.

¹⁾ Nach der oben beschriebenen Methode getrocknet.

Beim Präpariren und Durchschneiden der Drüsen finden sich sehr häufig cystenartige Gebilde, welche mit einem weichen weisslichen Brei angefüllt sind. Auf den ersten Blick könnte man sie für abgekapselte Eiterherde oder verkäsende Tuberkel halten, wogegen allerdings schon ihre grosse Häufigkeit sprechen würde. Bei den genaueren Untersuchungen, welche Herr Dr. Stroebe, damaliger Assistent am patholog. Institut, vorzunehmen die Güte hatte, zeigten sich die Cystenräume innen mit Plattenepitel ausgekleidet. Der Brei enthält reichlich Cholestearinkristalle und sehr wenig oder gar keine Mikroorganismen. Das Wahrscheinlichste ist, dass es sich um Bildungen handelt, die mit der Entwicklung der Drüse in Zusammenhang stehen.

²⁾ Um nicht zu weitläufig zu werden, beschreibe ich nur ganz kurz die betreffenden Kröpfe und gebe aus den ziemlich ausführlichen Protokollen über die Behandlung nur die Daten, welche eine sichere Einwirkung des Mittels erkennen lassen. Was die Dosen anlangt, so wurden absichtlich grosse gegeben, um einen möglichst deutlichen und raschen Ausschlag zu erhalten. Wie schon oben gesagt, wurde nur beabsichtigt, die jeweils noch vorhandene Wirksamkeit des Mittels festzustellen. Im Falle einer nicht deutlichen Einwirkung sollte die betreffende Struma zur Probe, ob nicht etwa eine überhaupt nicht reagirende Form vorlag, mit sicher wirkender Thyreoidea behandelt werden. Die Maasse wurden immer an derselben markirten Stelle und mit möglichst gleichmässigem Anzug des Maassbandes genommen.

17. I. Etwas Kopfschmerzen. Struma beiderseits entschieden weicher, Lappen etwas circumscripiter durchzufühlen. Besonders L. deutliche Grössenabnahme. Halsumfang 32 cm.

23. I. In dem sonst sehr weich und kleiner gewordenen R. Lappen eine früher nicht abgrenzbare colloide Cyste. Vom L. Lappen kaum mehr etwas zu sehen. Umfang 32 cm.

2. Rosa T., 39 J. (Leukomata corneae). Erhebliche parenchymatöse Struma aller Lappen, am stärksten R. Im Mittellappen kleine Cyste. Trachea nicht fühlbar. Halsumfang 36 cm. Manchmal besonders Nachts etwas Beengung.

14. und 15. I. je eines der Pulver.

17. I. Struma weicher, besonders L. auch eine geringe Anschwellung sichtbar. Umfang 35,5 cm. 23. I. Thyr. sehr weich, entschieden kleiner, einzelne Läppchen deutlich durchzufühlen. Umfang 34,8—35 cm. Pat. versichert wiederholt, sich viel leichter beim Athmen zu fühlen.

Damit konnte die Wirksamkeit der so behandelten Drüsen als erwiesen angesehen werden.

II. Versuch. 22. I.

4,1 gr. trockene Thyroidea werden mit 10 cbcm. 10% HCl verrieben und eine Stunde stehen gelassen. Darauf wird wie vorhin mit Soda neutralisirt, auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht, über Schwefelsäure getrocknet und in 4 Theile getheilt. Da durch ein Missverständniss die 2 Kranken des ersten Versuches noch 2 Pulver davon erhalten (am 23. I.), werden noch 6,8 gr. trockener Drüse auf dieselbe Weise (mit 15 cbcm. 10proc. Salzsäure) behandelt und daraus 7 Dosen gemacht.

1. Emma M., 22. J. (Epilepsie). Mässige, ziemlich gleichmässige parenchymatöse Vergrösserung aller drei Schilddrüsenlappen. Halsumfang 35 cm.

23., 26. und 29. I. je ein Pulver.

26. I. Hals etwas weicher. Mittlerer Lappen entschieden weniger vorspringend, schärfer abgrenzbar. Oberfläche etwas unebener anzufühlen. Umfang 34,5—35 cm. 6. II. Umfang 33 cm. Beiderseits die sehr weichen Lappen zu fühlen, sie

springen aber kaum mehr sichtbar vor, so dass man den Hals fast für normal erklären kann. Epileptische Anfälle unbeeinflusst.

2. Crescenz M., 39 J. (Melancholie). R. Lappen etwa hühnereigross, L. etwas weniger, ziemlich derb parenchymatös hypertrophisch. Im Mittellappen wallnussgrosse Cyste. Halsumfang 35 cm.

23., 26. und 29. I. je eine Dosis.

26. I. R. und L. Lappen weicher, schärfer begrenzt durchzufühlen. Die einzelnen Läppchen, besonders R., deutlicher fühlbar. Cyste hebt sich schärfer gegen die Umgebung ab. 29. I. Umfang 33 cm. Hals auffallend dünner. Die Cyste im Mittellappen inmitten ganz weichen Gewebes fast völlig ungreifbar. 2. I. Umfang 32,5. An Stelle der seitlichen Lappen nur noch ganz geringe Vortreibungen zu sehen. Cyste unverändert.

3. Sophie G., 59 J. (Leukomata corneae.) Grosser Kropf. Vorne und R. von der Trachea eine faustgrosse harte, L. davon eine gut hühnereigrosse Cyste. Die übrige R. Halsseite, in geringerem Grade die L., zeigt eine parenchymatöse, ziemlich derbe Schwellung der Thyreoidea. Grösster Umfang über die beiden Cysten 55,5 cm.

26. und 28. I. je ein Pulver.

29. I. Umfang kaum 55 cm. Die Cysten heben sich schärfer ab aus dem deutlich weicher gewordenen, sie umgebenden Kropfgewebe. 2. II. Umfang 54 cm. Pat. fühlt sich etwas leichter im Athmen, die Cysten unverändert, die übrigen Partien entschieden weicher und besonders auch die R. Seite etwas abgeschwollen. 9. II. Umfang 53 cm. Es ist immer noch weiteres Weichwerden und Abnehmen des Gewebes, um die Cysten zu erkennen. — Später keine weitere Besserung mehr.

Also auch die mit 10% Salzsäure behandelte Schilddrüsensubstanz hat ihre Wirksamkeit nicht verloren.

Im III. Versuch (27. I.)

wurde untersucht, wie weit sich die wirksame Substanz durch reines Wasser extrahiren lässt und zu diesem Zweck werden

16 gr. frische, gut präparirte, zerstoßene Drüse mit 200 gr. Wasser angesetzt, 12 Stunden stehen gelassen, darauf eine Stunde auf dem Wasserbade digerirt, auf freiem Feuer kurz aufgeköcht und filtrirt. Der nochmals zerriebene Rückstand wird ein zweites Mal mittelst halbstündigen Digerirens und kurzem Aufkochen extrahirt. Das röthlich grau opalescirende Filtrat liefert auf dem Wasserbade eingedampft 3,4 gr. Extract. Um ebenfalls jeweils das Aequivalent eines Grammes trockener Drüse zu verabreichen (nach anderweitigen Versuchen geben 3 gr. frische etwa 1 gr. trockene Drüse, sind also 16 gr. etwa gleich 5 gr. trockener Drüse zu rechnen) wurden die 3,4 gr. Extract mit 1,6 gr. Milchzucker verrieben und in 5 Theile getheilt.

1. Katharina G., 21 J. (Epilepsie). Parenchymatöse, ziemlich weiche Struma. R. Lappen etwa hühnereigross, L. etwas kleiner, aber doch erheblich vorspringend, ebenso der Mittellappen. Oberfläche glatt. Umfang 36 cm.

Am 2., 4. und 6. II. je ein Pulver.

6. II. Schwellung scheint beiderseits etwas zurückgegangen und der Hals etwas weicher, aber nicht in dem Grade, als es bei den früheren Versuchen der Fall war. Umfang 35,5 cm.

9. II. Schilddrüse heute ganz erheblich kleiner. R. nur noch eine ziemlich geringe, weiche Schwellung, L. und in der Mitte nur noch Andeutungen einer solchen zu sehen. Gefühl von Erleichterung. Umfang schwach 35 cm. — Später noch etwas weitere Abnahme. Keine unangenehmen Nebenwirkungen, wie auch bei den meisten anderen Fällen.

2. Karoline Schl., 50 J. (Paranoia.) Apfelgrosse, ziemlich weiche, elastische Schwellung des R. Lappens, in viel geringerem Grade des L. und Mittellappens. Im letzteren eine wallnussgrosse Cyste. Umfang 37,5 cm.

2. und 4. II. je ein Pulver.

6. II. Struma im Allgemeinen weicher, etwas kleiner, 36 cm. Umfang. 13. II. Im Ganzen Umfang deutlich kleiner. Cyste unverändert. Umfang 36 cm.

Der bei der Extraction mit Wasser zurückgebliebene Drüsenrest wird getrocknet, mit etwas Milchzucker verrieben

und in 2 Theile getheilt. (Es findet dabei ein kleiner Verlust statt.)

3. Marie W., 40 J. (Taubstumm). Ziemlich pralle Hypertrophie des L., ebenso aber etwas geringere des R. Lappens. Mittellappen ebenfalls etwas vergrößert, so dass Trachea nicht durchzufühlen. Umfang 35,5 cm.

13. und 14. II. je eines der beiden Pulver.

16. II. Umfang 34 cm. Struma allseitig etwas weicher. Die Anschwellung weniger in die Augen springend. 2. III. Umfang 33 cm. R. und in der Mitte Struma deutlich kleiner, L. Seite noch ziemlich unverändert, derb. (Colloid.)

Die wirksame Substanz geht also auch in reines Wasser über, aber auch nach zweimaliger Extraction nicht völlig.

Ueber die Chemie der Schilddrüse ist nicht viel bekannt. Es wurden in derselben gefunden: Leucin, Xanthin, Hypoxanthin, flüchtige Fettsäuren, Bernsteinsäure, Kryställchen aus Kochsalz und oxalsaurem Kalk (Kühne¹⁾), auch Milchsäure (Gorup-Besanez¹⁾). In der neueren Zeit wurden unter Hoppe-Seyler's Leitung von Bubnow interessante und ausführliche Untersuchungen über die Colloidsubstanz der Schilddrüse und aus derselben darstellbare Proteinsubstanzen gemacht. Doch lassen sich aus denselben keinerlei Anhaltspunkte für die Natur des wirksamen Princips ableiten.

Aus den vorliegenden Versuchen geht aber jedenfalls hervor, dass die Substanz ein ziemlich widerstandsfähiger, stabiler Körper ist und kein Enzym sein kann. Es ist deshalb zu hoffen, in den bereits eingeleiteten weiteren Untersuchungen denselben auch chemisch genauer charakterisiren und vielleicht rein darstellen zu können.

Herrn Professor Baumann danke ich verbindlichst für die vielfache Anleitung bei der Arbeit.

¹⁾ Cit. nach Bubnow.

Nachtrag.

Nach Abschluss der Arbeit erhielt ich noch Kenntniss von einer Veröffentlichung von A. Dennig: Ueber das Verhalten des Stoffwechsels bei der Schilddrüsenthherapie (Lit. Verzeichniss Nr. 25 und folgende). Derselbe fand bei vier jüngeren, kräftigen Leuten bei Thyreoidea-Darreichung eine erhebliche Mehrausscheidung von N, als bei etwa der gleichen Nahrung vor der Darreichung der Drüse. Beim 3. Falle beobachtete er in der Periode nach der Einnahme des Mittels ähnlich wie wir bei dem Versuchsthier nach einer gewissen Constanz in der N-Ausscheidung eine plötzliche, sehr erhebliche Verminderung derselben (steiler Absturz der Ausscheidungskurve).

Der 4. Fall, eine 30jährige, kräftige Frau, zeigte am 21. Tage der Schilddrüsendarreichung (15 Tage lang je 3, 5 Tage je 4, am 21. Tage 5 englische Tabletten) ganz erhebliche Vergiftungserscheinungen, bestehend in Collaps, heftigem Herzklopfen und kleinem, frequenten Puls.

Während des Druckes erschien die exacte Stoffwechseluntersuchung von Bleibtreu und Wendelstadt an einem der Verfasser selbst. Sie fanden ebenfalls unter Einnahme der Schilddrüse eine Mehrausscheidung von N und zwar so viel, dass etwa $\frac{1}{6}$ der Gewichtsabnahme der Versuchsperson auf Zersetzung N-haltiger Körpersubstanz zurückgeführt werden musste. Als auffallendstes Resultat zeigte sich, dass während der Schilddrüseneinnahme die Mehrausscheidung von N durch stark erhöhte Zufuhr von Kohlehydraten (auf etwa den doppelten Calorienwerth) nicht merklich vermindert wurde, während in einem Controlversuch an derselben Person ohne Einnahme der Drüse schon bei erheblich weniger erhöhter Kohlehydrat-einnahme ein N-Ansatz eintrat. — Doch scheint mir ebenso wie den beiden Verfassern damit die Frage nach der Zulässigkeit der Thyreoideasubstanz als Entfettungsmittel noch keineswegs entgültig entschieden.

Zuletzt erschien noch eine Arbeit von J. A. Notkin (Kiew): Beitrag zur Schilddrüsenphysiologie. Derselbe sieht als erwiesen an, dass die Schilddrüse giftige Stoffwechsel-

producte, welche die thyreoprive Cachexie hervorrufen, entgiftet und zersetzt. Er ist zu der Ansicht gelangt — wie, ist nicht genauer gesagt —, dass dieser Stoff in der Schilddrüse allein zu suchen ist neben dem gleichsam gutartigen Product derselben, welches das Gift neutralisiren soll. Es ist dem Autor nun gelungen — wie, ist ebenfalls nicht genauer beschrieben —, einen giftigen Stoff in Gestalt eines Eiweisskörpers (Thyreoproteid) aus der Drüse zu isoliren und durch Injection desselben in die Blutbahn, subcutan oder in das Peritoneum von Thieren tetanieähnliche Vergiftungserscheinungen zu erzielen. In Betreff von Einzelheiten muss ich auf die Arbeit selbst verweisen, die mir noch weiterer Beweise sehr zu bedürfen scheint.

Benutzte Litteratur.

1. Oscar A. Andersson. Zur Kenntniss der Morpholog. d. Schilddrüse. Arch. f. Anat. u. Physiolog. Anat.-Abthlg., 1894, S. 177.
2. L. Breisacher. Untersuchungen über die Glandula Thyroidea. Arch. f. Anat. u. Physiolog. Phys. Abthlg., 1890, S. 509.
3. v. Bruns. Ueber die Kropfbehandlung mit Schilddrüsenfütterung. Deutsch. Med. Wochenschr., 1894, 11. Oct.
4. Bubnow. Zeitschr. f. physiol. Chemie, VIII, Bd. 1.
5. v. Eiselsberg. Besonders: Ueber Wachstumsstörungen bei Thieren nach frühzeitiger Schilddrüsenexstirpation. Arch. f. klin. Chirurgie, 49. Bd., 1894, S. 207.
6. C. A. Ewald. Ueber einen durch die Schilddrüsentherapie geheilten Fall von Myxoedem etc. Berlin. klin. Wochenschr., 1895, Nr. 2 u. 3.
7. R. Ewald. Versuche über die Function der Thyroidea. Berlin. klin. Wochenschr., 1889, S. 320.
8. E. Gley. Effets de la thyroïdectomie chez le lapin. Contribution à l'étude des effets de la thyroïdectomie chez le chien. Arch. de physiologie normale et patholog., XXIV, 1892, S. 81 u. 138.
9. Hlasiwetz und Habermann. Liebig's Annalen der Chemie. Bd. 169, S. 150.
10. F. Hofmeister. Exp. Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Beiträge zur klin. Chirurgie, 11. Bd., 1894, S. 441.
11. V. Horsley. Die Function der Schilddrüse. Eine hist. krit. Studie. Internat. Beiträge zur wissenschaftl. Med. Festschrift zu Virchow's 70. Geburtstag. I. Bd., S. 367.
12. Hürthle. Ueber den Secretionsvorgang in der Schilddrüse. Pflüger's Arch., 56. Bd., 1894, S. 1.

13. Kocher. Die Schilddrüsenfunction im Lichte neuerer Behandlungsmethoden etc. *Correspond.-Blatt für Schweizer Aerzte*, 1895, Nr. 1.
14. Leichtenstern. Ein mittelst Schilddrüseninjection und Fütterung erfolgreich behandelter Fall von Myxoedema operativum. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1893, Nr. 49.
— Ueber Myxoedem und Entfettungskuren mit Schilddrüsenfütterung. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1894, Nr. 50.
15. Mendel. Ein Fall von Myxoedem. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1893, Nr. 2.
16. A. Michaelsen. Ueber den Einfluss der Exstirpat. d. Schilddrüse auf den Gaswechsel bei Katzen. *Pflüger's Arch.*, 45, 1889, S. 622.
17. Napier. Diuresis and increased excretion of urea in the thyreoid treatment of myxoedema. *Lancet*, Sept. 30, 1893, S. 805.
18. Ord. On certain changes observed in the urine in Myxoedema after the administration of Glycerin Extract of Thyreoid Gland. *Brit. Med. Journal*, 1893, Vol. II, S. 217.
19. de Quervain. Ueber die Veränderungen des Centralnervensystems bei exp. Kachexia thyreopriva der Thiere. *Virch. Arch.*, 133. Bd., 1893, S. 481.
20. Reinhold. Ueber Schilddrüsentherapie bei kropfleidenden Geisteskranken. *Münchener Med. Wochenschr.*, 1894, 31. Juli.
21. Schiff. Bericht über eine Versuchsreihe, betreffend die Wirkungen der Exstirpat. der Schilddrüse. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 18. Bd., 1884, S. 25.
22. Sonnenburg. Acutes operatives Myxoedem behandelt mit Schilddrüsenfütterung. *Arch. f. klin. Chirurgie*, 48. Bd., S. 857.
23. Vermehren. Ueber die Behandlung des Myxoedems. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1893, Nr. 11; und Stoffwechseluntersuchungen nach Behandlung mit Gland. thyr. an Individuen mit und ohne Myxoedem. *Ibidem* Nr. 43.
24. Wendelstadt. Ueber Entfettungskuren mit Schilddrüsenfütterung. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1894, Nr. 50.
25. A. Dennig. *Münchener Med. Wochenschr.*, 1895, Nr. 17 und 20.
26. L. Bleibtreu und H. Wendelstadt. Stoffwechselversuch bei Schilddrüsenfütterung. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1895, Nr. 22.
27. J. A. Notkin. Beitrag zur Schilddrüsenphysiologie. *Wiener Medicin. Wochenschr.*, 1895, Nr. 19 und 20.