

## Ueber die Wirkung des Thyrojodins.

Von

**Dr. E. Roos,**

Assistenzarzt der Med. Poliklinik in Freiburg i. B.

(Der Redaction zugegangen am 18. März 1896.)

Nachdem in einer früheren Mittheilung<sup>1)</sup> die Methoden beschrieben worden sind, durch welche das Thyrojodin aus der Schilddrüse abgeschieden werden kann, erübrigt es noch, die Wirkungen der im Laufe der Untersuchungen dargestellten Thyrojodinpräparate<sup>2)</sup> ausführlicher zu schildern und den Beweis zu liefern, dass das Thyrojodin der specifisch wirksame Bestandtheil der Schilddrüse ist, welchem alle die wirksamen Eigenschaften zukommen, die man bisher bei der Schilddrüsenthherapie und beim Studium des Einflusses der Drüsensubstanz auf den Stoffwechsel kennen gelernt hat.

Nach einem interessanten, stufenweisen Fortschreiten unserer Kenntnisse über die Bedeutung der Schilddrüse im Organismus und ihre therapeutische Verwerthbarkeit hat man jetzt die Darreichung von Schilddrüsenpräparaten durch den Mund nicht allein als ungefährlicher als die früher geübten Methoden der Implantation des Organs und der subcutanen Injection des Saftes desselben, sondern auch als sicherer wirksam erkannt, so dass diese Art der Darreichung zu thera-

<sup>1)</sup> E. Baumann und E. Roos, diese Zeitschr., Bd. 21, S. 481.

<sup>2)</sup> E. Baumann, diese Zeitschr., Bd. 21, S. 319. Münch. Med. Wochenschr. 1896, Nr. 14.

peutischen Zwecken gegenwärtig wohl als die einzig geübte angesehen werden kann.

Die bisher zur Verwendung gekommenen Präparate sind im Wesentlichen zweierlei Natur: Extracte, Fällungen aus solchen oder die gesammte Drüsensubstanz

Die Extracte werden nach dem Vorgange von George Murray<sup>1)</sup>, der zuerst einen Fall von Myxoedem mit subcutanen Injectionen behandelte, gewöhnlich durch Ausziehen der unter möglichster Wahrung der Asepsis entnommenen und zerschnittenen Drüsen mit Glycerin und Wasser zu gleichen Theilen unter Zusatz von etwas Carbol oder Tymol hergestellt. Zum Zwecke ausgiebigerer Extraction liess Leichtenstern<sup>2)</sup>, der zuerst bei einem Fall von Cachexia strumipriva in Deutschland die Schilddrüsenthherapie anwandte — auf dem Continent war dies bis dahin nur von Kocher<sup>3)</sup> in Bern, dem Entdecker der Cachexia strumipriva versucht worden —, ein Verreiben der Drüsen mit reinem Quarzsand vorausgehen. Auch rein wässrige Extracte sind benutzt worden. Nach Einführung der internen Darreichung [Howitz<sup>4)</sup>, H. Mackenzie<sup>5)</sup>, L. Fox<sup>6)</sup>] wurden meist die einfachen, rohen Drüsen oder solche gegeben, die durch leichtes Kochen, Braten oder verschiedene Zusätze den Patienten etwas mundlicher gemacht waren. Jetzt sind ausser frischen Drüsen vorwiegend Tabletten im Gebrauch, die aus getrockneter Schilddrüsensubstanz und einem Bindemittel bestehen. Das Trocknen findet meistens, um die vorausgesetzten wirksamen Fermente nicht zu zerstören, bei einer Temperatur von nicht über 30° statt. — Vermehren<sup>7)</sup> behandelte seine Myxoedemkranken mit Erfolg mit den durch absoluten Alkohol in Glycerinextracten hervorgerufenen Fällungen.

<sup>1)</sup> Brit. Med. Journal, 10. Oct. 1891.

<sup>2)</sup> Deutsche Med. Wochenschr., 1893, Nr. 49, 50, 51.

<sup>3)</sup> Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte, 1. Aug. 1893.

<sup>4)</sup> Veröffentlicht von Vermehren. Deutsche Med. Wochenschr., 1893, Nr. 11.

<sup>5)</sup> Brit. Med. Journal, 29. Oct. 1892.

<sup>6)</sup> Ibid.

<sup>7)</sup> Deutsche Med. Wochenschr., 1893, Nr. 11.



Den ersten Versuch zur Abscheidung des wirksamen Stoffes machte White<sup>1)</sup>. Von der Annahme ausgehend, dass derselbe ein bis jetzt unbekanntes Ferment sein müsse, benutzte er eine zur Abscheidung von solchen übliche Methode und gewann durch Ansäuern eines Glycerinextracts der Drüsen mit Phosphorsäure und nachherigem Zusatz von Calciumhydrat bis zur alkalischen Reaction einen Niederschlag, der zu  $\frac{1}{3}$  aus organischer Substanz bestand und bei Kranken wirksam war. Wenn auch ein wirksamer Niederschlag auf diese Weise erhalten wurde, so beweist das, wie auch White selbst hervorhebt, durchaus nicht die Fermentnatur des Stoffes. — Auf die Versuche Notkin's<sup>2)</sup> und Fränkel's<sup>3)</sup> zur Abscheidung der wirksamen Substanz ist in den früheren Mittheilungen schon eingegangen worden<sup>4)</sup>. Die beschriebenen Körper stehen mit dem Thyrojoдин in keinerlei Zusammenhang. Ob denselben irgend eine spezifische Wirksamkeit zukommt, kann noch nicht als genügend festgestellt angesehen werden.

Die Anwendung der Thyreoidea beschränkte sich nicht lange auf das Myxoedem, die thyreoprive Cachexie und den sporadischen Cretinismus (infantiles Myxoedem), früher so gut wie unheilbare Zustände, bei denen mit dem Mittel geradezu wunderbare Heilerfolge erzielt werden. Bald wurde von Leichtenstern<sup>5)</sup> die entfettende Wirkung, besonders bei der schwammig anämischen Form der Fettleibigkeit, die eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Myxoedem darbietet und bei der fettleibigen Form der Chlorose festgestellt, kurz darauf auch von Ewald<sup>6)</sup>, nachdem schon etwas früher in Amerika (Putnam<sup>7)</sup> und England (Yorke Davies<sup>8)</sup> ähnliche Erfahrungen gemacht worden waren. Die schnelle Gesundung der Haut bei der Heilung des Myxoedems veranlasste die

<sup>1)</sup> Brit. Med. Journal, 11. Febr. 1893.

<sup>2)</sup> Wiener Med. Wochenschr., 1895, Nr. 19 u. 20.

<sup>3)</sup> Wiener Med. Blätter, 1895, Nr. 48.

<sup>4)</sup> Vergl. E. Baumann, E. Baumann u. E. Roos, l. c.

<sup>5)</sup> Deutsche Med. Wochenschr., 1894, Nr. 50.

<sup>6)</sup> Berl. Klin. Wochenschr., 1895, Nr. 3.

<sup>7)</sup> Amerikan Transact. 1893, Vol. VIII, Cit. nach Ewald.

<sup>8)</sup> Brit. Med. Journal, 7. July 1894.

Anwendung der Schilddrüse bei Hautkrankheiten, und in der That wurde damit eine Reihe unzweifelhafter Erfolge bei den verschiedensten chronischen Hautaffectionen, besonders Psoriasis erzielt, während manche Fälle derselben Erkrankungen unbeeinflusst bleiben. Wunderbarer Weise werden auch Besserungen bei Lupus (Byrom Bramwell<sup>1)</sup>) und Leprösen (Phineas Abraham<sup>2)</sup>) gemeldet. In einem besonderen Lichte erscheint jetzt nach Entdeckung des Thyrojodins in der Schilddrüse die schnelle Heilung alter syphilitischer Geschwüre, die der sonst üblichen Behandlung trotzten (Gordon<sup>3)</sup>, Pieces<sup>4)</sup>) und die Besserung mehrerer Fälle von in Indien acquirirter «maligner» Syphilis (Menzies<sup>5)</sup>). — Auch bei nicht myxoedematösen Geisteskranken — die Psychosen Myxoedemkranker heilen häufig mit dem Grundeiden — wurde Thyreoidea schon versucht und von Macphail und Bruce, welche sehr grosse Dosen gaben, einige Erfolge berichtet. In neueren Untersuchungen hat Reinhold auf der Klinik von Emminghaus keinen Einfluss des Mittels auf Geisteskrankheiten feststellen können<sup>6)</sup>. — Besonders auffallend war die von Reinhold<sup>7)</sup>) unter Leitung von Emminghaus und unabhängig davon von Bruns<sup>8)</sup>) gemachte Entdeckung, dass parenchymatöse Kröpfe nach Eingabe von Schilddrüse ausgiebig zurückgehen, Beobachtungen, welche bald allgemeine Bestätigung fanden (Ewald<sup>9)</sup>, Mikulicz<sup>10)</sup>, Kocher<sup>11)</sup>) und Andere. Bei der Basedow'schen Krankheit wurden fast nur Misserfolge oder vorübergehende Verschlechterungen, in der letzten Zeit auch

<sup>1)</sup> Brit. Med. Journal, 14. April 1894.

<sup>2)</sup> Lancet, 13. Jan. 1894.

<sup>3)</sup> Brit. Med. Journal, 27. Jan. 1894.

<sup>4)</sup> Brit. Med. Journal, 25. Nov. 1893.

<sup>5)</sup> Brit. Med. Journal, 7. Juli 1894.

<sup>6)</sup> Münch. Med. Wochenschr., 1895, Nr. 52.

<sup>7)</sup> Münch. Med. Wochenschr., 1894, Nr. 31.

<sup>8)</sup> Deutsche Med. Wochenschr., 1894, Nr. 41, und Beiträge zur Klin. Chirurgie, 13. Bd., S. 303.

<sup>9)</sup> L. c.

<sup>10)</sup> Berlin. Klin. Wochenschr., 1895, Nr. 16.

<sup>11)</sup> Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte, 1895, Nr. 1.



Besserung nach grossen Dosen gesehen (Silex<sup>1</sup>). Ausserdem wurde das Mittel noch bei verschiedenen Krankheiten, wie Akromegalie und Rhachitis mit keinem oder zweifelhaftem Erfolg versucht. Jetzt nach Erkennung der wirksamen Substanz als einer organischen Jodverbindung von specifischer und intensiver Wirkung sind viele dieser früher so räthselhaften Heilwirkungen verständlich geworden. Statt des bisherigen planlosen Versuchens mit der Schilddrüsensubstanz werden jetzt die Indicationen für das Thyrojodin leichter festgestellt werden können und Versuche damit besonders da einzusetzen haben, wo der von einem Jodpräparat erhoffte Erfolg nicht oder ungenügend eintrat oder dasselbe nicht vertragen wurde.

Gleichzeitig mit diesen Heilwirkungen wurden aber auch « unangenehme Nebenwirkungen » berichtet, die in Kopfschmerz und Congestionen, allgemeiner Schwäche und Schwitzen, Zittern an Armen und Beinen, Appetitlosigkeit und Durchfällen, Herzklopfen und Pulsbeschleunigung bis zu stenocardischen Anfällen und wirklicher Herzschwäche bestehen. Die letzteren bedrohlichen Erscheinungen wurden aber nur bei der Myxoedembehandlung, besonders im Anfang, als man die Schilddrüsendosen viel zu hoch nahm, beobachtet und sind weniger Folgen des Mittels selbst, als der tiefgreifenden und schnellen Aenderungen, die dasselbe im Organismus Myxoedematöser bewirkt, bei denen auch in der Regel der Herzmuskel erheblich degenerirt. Nach Aussetzen des Medicaments pflegen aber alle Erscheinungen schnell zu schwinden und lassen sich bei vorsichtiger Dosirung und Beobachtung des Kranken zumeist gänzlich vermeiden, wie Leichtenstern<sup>2</sup>) auf Grund einer grossen Erfahrung angibt. Ganz besonders ist dies mit dem genau dosirbaren Thyrojodin möglich (vergl. die folgenden Versuche).

Bei den bisher verwendeten therapeutischen Präparaten ist als Grund für das Auftreten von Vergiftungserscheinungen auch vielfach an eine schlechte Beschaffenheit der Präparate gedacht worden und es bedarf auch keiner weiteren Bemerkung, dass Pastillen, welche virulente Mikroorganismen

<sup>1</sup>) Berl. Klin. Wochenschr., 1896, Nr. 6.

<sup>2</sup>) Deutsche Med. Wochenschr., 1894, Nr. 50.

enthalten, oder Extracte, die in fauliger Zersetzung begriffen sind, wie Lanz beobachtete<sup>1)</sup>, schädlich sein müssen. Lanz kam aber in seinen interessanten Untersuchungen «Ueber den Thyreoidismus» zu dem Schluss, dass die Nebenwirkungen jedenfalls wenigstens zum Theil durch die Schilddrüsensubstanz als solche bedingt seien, eine Ansicht, die durch die Versuche mit dem Thyrojodin, wobei von irgend welchen Verunreinigungen durch Bacterien oder Zersetzungsproducte keine Rede sein kann, ihre Bestätigung erhalten hat.

Die Schilddrüsensubstanz ist an sich aber, auch in sehr grossen Dosen — Myxoedemkranke vielleicht abgesehen — ganz ungefährlich. So verzehrte ein 2 $\frac{1}{4}$ -jähriges Kind auf einmal 90 Tabletten zu 0,3 gr., welche sonst gut wirksam waren, ohne irgend welche Erscheinungen zu zeigen (Becker<sup>2)</sup>. Buschan<sup>3)</sup> nahm in kurzer Zeit 250 Tabletten zu 0,3 (bis zu 20 im Tag), ohne etwas anderes als Gefühl von Hitze, gesteigerte Diurese und Gewichtsabnahme an sich zu bemerken. Mit nur wenig geringeren Dosen erfuhr Wendelstadt<sup>4)</sup> ebenfalls nur eine Gewichtsabnahme. Andere zeigten wieder Nebenerscheinungen, wie eine sonst kräftige Frau (Dennig<sup>5)</sup>, welche 20 Tage lang täglich 3—4 Tabletten ohne alle Beschwerden ertrug, am 21. Tage plötzlich Herzklopfen bekam, so dass das Mittel abgesetzt werden musste. Thiere (Hunde, Kaninchen) kamen durch längere Zeit fortgesetzte subcutane Injectionen von Schilddrüsensaft in ihrem Ernährungszustand herunter (Hoffmann<sup>6)</sup>, Georgiewsky<sup>7)</sup>, manche gingen bei weiterer Fortsetzung auch zu Grunde, während sie sich nach Aussetzen der Injectionen schnell erholten. Lanz<sup>8)</sup> hält aber auch schon das einfache Einspritzen von Globulinlösungen nicht für gleichgültig und fand, dass Hunde Drüsenfütterung

<sup>1)</sup> Deutsche Med. Wochenschr., 1895, Nr. 37.

<sup>2)</sup> Deutsche Med. Wochenschr., 1895, Nr. 37.

<sup>3)</sup> Deutsche Med. Wochenschr., 1895, Nr. 44.

<sup>4)</sup> Deutsche Med. Wochenschr., 1894, Nr. 50.

<sup>5)</sup> Münch. Med. Wochenschr., 1895, Nr. 20.

<sup>6)</sup> Münch. Med. Wochenschr., 1894, Nr. 11.

<sup>7)</sup> Centralbl. f. d. Med. Wissensch., 1895, Nr. 27.

<sup>8)</sup> L. cit.



monatelang bis zu 30 gr. täglich ertragen, ohne andere Erscheinungen zu zeigen als vermehrte Pulsfrequenz und etwas Abmagerung bei eher vermehrter Nahrungsaufnahme. Auch mehrmalige Verfütterung von 300 gr. auf einmal bewirkte keine weiteren Erscheinungen. — Das Anfangs einigemal berichtete, meist vorübergehende Auftreten von Eiweiss oder Zucker im Harn bei der Schilddrüsenthherapie (Ewald<sup>1)</sup>, Dennig<sup>2)</sup>, Laache<sup>3)</sup>, Béclère<sup>4)</sup>) scheint sehr selten zu sein, wenigstens sind in der letzten Zeit solche Beobachtungen nicht mehr veröffentlicht worden. Auch Arzneiexantheme (Urticaria oder Erytheme wurden einige Male gesehen (Vermehren<sup>5)</sup>, Laache<sup>6)</sup>, Leichtenstern<sup>7)</sup>).

Die Stoffwechseluntersuchungen, die bei Myxoedem während der Schilddrüsenkur angestellt wurden, ergaben bei hochgradig gesteigerter Diurese sehr erhebliche Zunahme der N-Ausscheidung, manchmal das doppelte und dreifache der gewöhnlichen Menge (Mendel<sup>8)</sup>, Napier<sup>9)</sup>, Vermehren<sup>10)</sup>, Ord<sup>11)</sup>). Auch bei gesunden Menschen (Vermehren, Dennig<sup>12)</sup>) und Thieren wurde bei Thyreoidea-Einnahme eine Steigerung der N-Ausscheidung, aber in viel geringerem Grade als beim Myxoedem, gefunden, ebenso der  $P_2O_5$ - und NaCl-Ausscheidung (Roos<sup>13)</sup>, Bürger<sup>14)</sup>, Scholz<sup>15)</sup>). Die Mehrausgabe von N bei Gesunden ist aber nur so gross, dass nach den Untersuchungen von Bleibtreu und Wendel-

<sup>1)</sup> Berl. Klin. Wochenschr., 1895, Nr. 2 und 3.

<sup>2)</sup> Münch. Med. Wochenschr., 1895, Nr. 17.

<sup>3)</sup> Deutsche Med. Wochenschr., 1893, Nr. 11.

<sup>4)</sup> Gaz. Méd. de Paris, 1894, Nr. 42.

<sup>5)</sup> Deutsche Med. Wochenschr., 1893, Nr. 11.

<sup>6)</sup> L. cit.

<sup>7)</sup> L. cit.

<sup>8)</sup> Deutsch. Med. Wochenschr., 1893, Nr. 2.

<sup>9)</sup> Lancet, 30. Sept. 1893.

<sup>10)</sup> Deutsche Med. Wochenschr., 1893, Nr. 43.

<sup>11)</sup> Brit. Med. Journal 1893, II, S. 217.

<sup>12)</sup> Münch. Med. Wochenschr., 1895, Nr. 17 und 20.

<sup>13)</sup> Diese Zeitschr., Bd. XXI, 1895.

<sup>14)</sup> Ueber die Beeinflussung des Stoffwechsels des gesunden Menschen durch Schilddrüsenfütterung. Inaug.-Diss., Halle 1895.

<sup>15)</sup> Centralbl. f. Innere Med., 1895, Nr. 43 und 44.

stadt<sup>1)</sup> etwa  $\frac{1}{6}$  der Gewichtsabnahme auf Zersetzung N-haltigen Körpermaterials zurückgeführt werden muss. Der überwiegende Theil des Verlustes ist also durch Fettschwund und Wasserabgabe bedingt.

Wie in früheren Mittheilungen mehrfach erwähnt, benutzten wir den parenchymatösen Kropf als Reagens auf die wirksame Substanz, in 2. Reihe den eben kurz skizzirten Einfluss der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Von einer Anwendung der Heilwirkung bei thyreoidectomirten Versuchsthiereu zur weiteren Bestätigung wurde einstweilen abgesehen<sup>2)</sup>. Kropfkranken standen uns durch die Güte meines verehrten Chefs, des Herrn Professor Thomas und des Herrn Medicinalraths Dr. Eschbacher, Director der hiesigen Kreispflegeanstalt, in hinreichender Menge zur Verfügung, wofür beiden Herren der verbindlichste Dank ausgesprochen sei.

Bei Benutzung der Kropfkranken wurde darauf gesehen, eine möglichst deutliche Reaction auf die eingegebene Substanz zu erhalten und meist an mehreren Patienten versucht, sich eine Vorstellung über die Stärke der Wirksamkeit zu bilden. Eine möglichst völlige Beseitigung der Strumen wurde Anfangs, vielfach auch aus Mangel an Substanz nicht erstrebt und die Kranken manchmal mit einem anderen Medicament, wie Jodsalbe, weiterbehandelt. — Die angegebenen Halsmaasse werden Manchem wohl etwas klein vorkommen. Es wurde nämlich das Maassband immer möglichst stark angezogen, da es mir nach einer Reihe von Versuchen schien, dass man auf diese Weise noch am ersten bei den Messungen einen gleich starken Anzug desselben erreicht. Der Eindruck mit dem Auge und die Palpation sind übrigens bei der Beurtheilung der Kropfveränderungen erheblich werthvoller. Die Reactionsfähigkeit der jeweils benutzten Kröpfe war naturgemäss sehr

<sup>1)</sup> Deutsche Med. Wochenschr., 1895, Nr. 22.

<sup>2)</sup> Die Versuche von Gottlieb (Deutsche Med. Wochenschr., 1896, Nr. 15) scheinen mir aus verschiedenen Gründen nicht geeignet, die Frage zu entscheiden, wie das Thyrojodin auf Hunde ohne Schilddrüse wirkt. Da von anderer Seite Publikationen hierüber bevorstehen, möchte ich auf diesen Punkt hier nicht näher eingehen.



verschieden, je nachdem rein parenchymatöse oder mehr oder weniger mit colloiden, fibrösen oder cystischen Bildungen durchsetzte Formen zu Gebote standen. Immerhin gelang es auf diesem Wege, sich über den Gehalt der zu prüfenden Substanzen an wirksamem Stoff einen Begriff zu machen, und die gewonnenen Anschauungen fanden nach Entdeckung des Jodgehalts durch die chemische Reaction ihre Bestätigung. — Die Zahl der mit Thyrojodinpräparaten behandelten Kropfkranken hat 100 bereits überschritten; bei manchen derselben wurden 2 Präparate nach einander zum Vergleich eingegeben.

Die chemische Verarbeitung der Drüsen wurde jeweils nach Angaben von Herrn Professor Baumann ausgeführt. Eine Reihe der in ihrer Wirksamkeit später zu beschreibenden Thyrojodinpräparate wurde von den Elberfelder Farnefabriken vormals Friedrich Bayer & Cie. nach dessen Vorschrift hergestellt, für deren Ueberlassung ich den Farnefabriken meinen besten Dank ausspreche.

#### **I. Ueber die Wirksamkeit der durch Kochen mit Säuren erhaltenen Substanzen.**

Nach Ausschliessung der Fermentnatur des gesuchten Körpers<sup>1)</sup> und nach einem weiteren Vorversuch, welcher ergab, dass auch längeres Behandeln der Drüsen mit 10% Salzsäure in der Wärme die Wirksamkeit nicht aufhebt, wurden dieselben 3 Tage lang mit Mineralsäuren, zuerst 10% Salzsäure, später 10% Schwefelsäure, zum Zweck der Zersetzung der Eiweisskörper gekocht. Die Drüsen lösen sich bald und am Schluss findet sich nur ein geringer, flockiger, schwärzlich brauner Niederschlag in der dunkel gefärbten Flüssigkeit. Der grösste Theil des Fettes lässt sich nach Eiskühlung leicht in geronnenem Zustande mechanisch entfernen. Die Prüfung am Kropf hatte nun zu entscheiden, ob die wirksame Substanz durch dieses Verfahren nicht ebenfalls zersetzt wird. War dies der Fall, dann war wohl keine Wirkung zu erwarten. Hatte sie gehalten, so musste sie sich entweder in der vom Niederschlage abfiltrirten Flüssigkeit oder im Niederschlag oder allenfalls in beiden sich befinden. Der erste Ver-

<sup>1)</sup> Vergl. E. Roos, diese Zeitschr., Bd. XXI, S. 34.

sich wurde mit 38 gr. frischer Drüse (Hammel)<sup>1)</sup> angestellt und zu dem Gemisch, um die Dunkelfärbung nicht zu stark werden zu lassen, etwas Zinnchlorür zugesetzt. Später wurde dasselbe weggelassen.

Zum Zweck der Prüfung wurde das verdünnte Filtrat des Siedegemisches nach Entzinnung mit  $H_2S$  und Neutralisiren mit Sodalösung eingedampft und der noch etwas saure, hygroskopische Rest mit Tragacanth zu 60 Pillen verarbeitet. Davon nahmen 2 Kropfkranken am 2. 3. 4. 5. 6. 7. III. 95 je 5 Stück täglich ein, also jeder das Filtrat von 19 gr. frischer Drüse. Die Kröpfe gingen in beiden Fällen unverkennbar, aber nur langsam und nicht sehr erheblich zurück und zeigten auf Controldosen pulverisirter, unveränderter Schilddrüse, die nach einem Zeitraume von 8 Tagen eingegeben wurden, deutlichen, weiteren Rückgang.

Nun wurde der zinnhaltige Filterrückstand zweimal mit Alkohol ausgezogen, die zinnfreien Extrakte eingedampft und der Rückstand mit Milchzucker verrieben. Denselben erhielt Wilhelm Tr., dessen Versuchsprotokoll etwas genauer folgen möge: Cretin, 30 Jahre alt. Grosse Struma. L. Lappen halbfauftgross, derb, ziemlich glatt. R. Lappen etwas weniger stark, ebenso der Mittellappen. Ziemlich erhebliche inspiratorische Erschwerung. Starker Stridor beim Treppensteigen. Grösster Umfang 40—40,5 cm.

Am 16., 18., 19. III. 95 nimmt er je den 3. Theil der Verreibung ein.

Am 23. III. bot sich zu meiner grössten Ueberraschung folgendes Bild: Grösster Umfang 36,5 cm. Von der Schwellung R. und des Mittellappens nur noch ganz geringe Reste vorhanden. L. Lappen ebenfalls erheblich abgeschwollen, nur noch leicht vorragend, viel weicher. In der Tiefe ein wallnussgrosser, knorpelharter Knoten fühlbar. Subjective Beschwerden klagt der etwas blödsinnige Patient nicht. Aussehen gut. Athembehinderung und Stridor beim Treppensteigen fast gar nicht mehr vorhanden.

2. IV. Grösster Umfang 35 cm. R. und in der Trachealgegend Hals fast normal schlank. In der Gegend des L. Lappens

<sup>1)</sup> Bei allen Versuchen wurden, soweit nicht ausdrücklich anders bemerkt ist, nur Hammelschilddrüsen verwendet.



noch eine geringe, ziemlich weiche, nur in der Tiefe härtere Vorwölbung. Allgemeinbefinden gut.

Aus diesen Wirkungen wurde der Schluss gezogen, dass die wirksame Substanz sich beim Kochen mit der Säure unverändert erhalten hatte, dass sie zu einem geringen Theil in Lösung gegangen war, zum weitaus grössten aber sich in dem Niederschlag in unlöslicher Form ausgeschieden hatte.

Dieser Versuch wurde wegen seines auffallenden Ergebnisses und seiner fundamentalen Wichtigkeit noch 3 Mal wiederholt, indem zum Kochen der Drüsen jeweils die 4fache Menge 10proc. Schwefelsäure verwendet wurde. Die Alkoholextracte der erhaltenen Niederschläge, welche mit Milchzucker so verrieben wurden, dass 1 gr. 6 gr. frischer Drüse entsprach, zeigten folgende Wirkung:

1. K. Friedrich, 10 J. alt, Schüler, sonst gesund.

Deutlich sicht- und fühlbare parenchymatöse Vergrösserung des R. und Mittellappens. L. Lappen nur wenig vergrössert. Umfang 27,5 cm.

25. V. 95. Nachmittags 1 Pulver (= 6 gr. Drüse).

26. Morgens. Hat nichts besonderes bemerkt. Keine Veränderung zu sehen. 2. Pulver.

27. Morgens. Deutliche Abnahme der Drüse sicht- und fühlbar, besonders R., aber auch des Mittellappens, der erheblich flacher und weniger derb ist. Umfang 27 cm. Fühlt sich völlig wohl. 3. Pulver.

28. V. Umfang schwach 26,5. Nur noch in der Gegend des Isthmus eine leichte Vorwölbung zu sehen. Der R. und Mittellappen dünn, feinelappig durch die sehr zarte Haut durchzufühlen. Keinerlei Klagen.

4. VI. Umfang 26,5. Auch sonst Stat. id.

2. Z., Frau, 45 J., Wäscherin, sonst gesund und kräftig.

Ziemlich derbe, apfelgrosse Struma des R., etwa halb so grosse des L. Lappens. Isthmus ebenfalls erheblich vergrössert. Schwellungen fühlen sich ziemlich gleichmässig an. Grösster Umfang 38,5–39 cm. Manchmal etwas Athemnoth beim Treppensteigen.

25. V. Nachmittags 1 Pulver (1 gr. = 6 gr. Drüse).

26. V. Morgens. Pat. hat sich gestern etwas fiebrig befunden, wie sie angiebt, hat manchmal etwas heiss gehabt und nachher kalt. Der Hals ist heute schon deutlich kleiner und fühlt sich weicher an. 2. Pulver.

27. V. Bekam gestern bald nach dem Pulver etwas Kopfschmerzen, Klopfen am Hals und Blutwallungen gegen den Kopf. Jetzt wieder erheblich besser.

Halsumfang 37,5—38 cm. Puls nicht ganz regelmässig 104. 3. Pulver.

28. V. Kropf erheblich kleiner und flacher 36,5—37 cm Umfang. Einzelne harte Knoten deutlich in dem erweichten Gewebe zu fühlen. Athmen viel freier. — Nach dem gestrigen Pulver starke Abgeschlagenheit, bald heiss, bald kalt. Schlechter Appetit. Seit heute Morgen etwas Durchfall. Zunge nicht belegt, zittert beim Herausstrecken. Manchmal Herzklopfen. Puls 108, ziemlich regelmässig. Temperatur 36,8, Urin OE, OZ. Keine Pulver mehr. Acid. mur. dilut.

29. V. Halsumfang 36—36,5 cm. Weitere Abnahme des Kropfes deutlich. Noch etwas Kopfschmerz. Puls 108, etwas klein, regelmässig. Gestern noch manchmal Herzklopfen und ein unbestimmtes Angstgefühl. Heute fühlt sie sich erheblich besser. Der Durchfall und die Wallungen nach dem Kopfe nicht mehr vorhanden.

1. VI. Fühlt sich seit 2 Tagen völlig wohl. Hat angestrengt gewaschen und meint, dass deshalb der Hals wieder etwas stärker sei. Umfang 37 cm. Keinerlei Medication.

5. VI. Umfang 36—36,5 cm. Struma wieder etwas kleiner. Gegen Anfang sehr erheblich zurückgegangen. In dem sehr weichen Kropfgewebe einige derbe Knoten. Völlig beschwerdefrei. In der nächsten Zeit noch etwas weitere Abnahme der Struma ohne Medication.

3. Theresia R., 30 J., Dienstmädchen, sonst gesund. Erheblich vorspringende, ziemlich derbe, anscheinend parenchymatöse Vergrösserung besonders des R. und Mittel-lappens, in geringerem Grade des L. Grösster Umfang 37 cm.

26. V. Morgens 1. Pulver (= 6 gr. frischer Drüse).



27. V. Morgens. Pat. gibt an, ein Dünnerwerden des Halses schon am Weiterwerden der Kleider zu bemerken. Die Schwellung erscheint auch etwas flacher. Umfang schwach 36,5. Keine Klagen. 2. Pulver.

28. V. Morgens. Umfang 35 cm. Erhebliche Abnahme der gesammten Struma. Pat. ist ganz erstaunt über die Wirkung. Man fühlt die Lappen erheblich kleiner, die Reste aber ziemlich derb durch. Hat gestern etwas Kopfweh und wenig Appetit gehabt. Deshalb keine Pulver mehr.

30. V. Umfang 34—34,5 cm. R. noch ein derber Rest durchföhlbar. Zu sehen ist nur noch eine ganz geringfügige Vorwölbung R. und in der Mitte. Keinerlei Beschwerden. Am 4. und 12. VI. Stat. id.

Ausserdem wurden noch 3 weitere Patienten ebenso behandelt und zeigten alle sehr erhebliche und energische Einwirkung der Substanz auf den Kropf, besonders eine Kranke, deren ursprünglich für colloid gehaltene Struma auf 3 Dosen à 8 gr. frischer Drüse um 3,5 cm zurückging.

Auch die Wirksamkeit der von den Niederschlägen getrennten Filtrate wurde nochmals geprüft, dieselben gaben noch eine schwache Peptonreaction. Sie wurden nach Neutralisiren durch Verreiben mit Bariumcarbonat und Ausfällen des in Lösung befindlichen Baryts durch einen zurückgehaltenen Rest der ursprünglichen, schwefelsauren Siedeflüssigkeit eingedampft und mit etwas Syrup simpl. und Natr. carbon. versetzt als Medicin eingegeben.

August B., 25 J., etwas dement, sonst gesund, erhält das so zubereitete Filtrat von 48 gr. Drüsen am 21. und 22. V. Mittags je eine Hälfte. — Ziemlich weiche, halbpapfelgrosse Struma des R. Lappens. L. Nichts von der Schilddrüse zu sehen und zu fühlen. Umfang 37—37,5 cm.

24. V. Umfang 37 cm. Struma etwas weicher und auch etwas kleiner.

28. V. Umfang 36,5 cm. Kropf weich, noch etwas flacher geworden, aber immer noch nicht unerheblich vorspringend.

Bildet sich später noch weiter zurück.

Ein von 18 gr. Drüsen stammendes Filtrat bewirkte bei einer 2. Struma ebenfalls eine sichere, aber noch schwächere Abnahme.

Damit war das Ergebniss des ersten Versuchs, dass sich nach dem Kochen der Drüsen mit Säure der weitaus grösste Theil der wirksamen Substanz in dem ausgefallenen Niederschlag befindet und nur ein kleiner Theil derselben in Lösung geht, bestätigt. Ausserdem war das eingegebene Product durch die typischen Nebenwirkungen in dem einen Falle (2) noch weiter als der wirksame Stoff der Schilddrüse characterisirt. Sehr zu bemerken ist auch noch die Toleranz des 10 jährigen Kindes gegenüber einer Dosis, die bei der kräftigen 45 jährigen Frau Intoxicationserscheinungen machte. Auch später fiel es noch verschiedentlich auf, wie gut Kinder im Allgemeinen das Mittel ertragen.

Der beim Extrahiren der Niederschläge mit Alkohol zurückbleibende, schwarze Rest wurde ebenfalls eingegeben, um auf die Vollständigkeit der Extraction einen Schluss ziehen zu können. Ein 15  $\frac{1}{2}$  jähriges Mädchen erhielt nach anfänglicher vorsichtiger Dosirung innerhalb 8 Tagen die Extractionsrückstände von 96 gr. Drüsen mit Milchzucker verrieben und zeigte eine mässige Abnahme ihrer Struma ohne alle Nebenerscheinungen. Es konnte also wohl nur wenig an wirksamer Substanz zurückgeblieben sein.

Bei einem späteren Versuch, die beim Kochen in Lösung gebliebene wirksame Substanz abzuschneiden, wurde nach Eindampfen der mit Bariumcarbonat neutralisirten, völlig barytfrei gemachten Flüssigkeit ein bräunlich flockiger Niederschlag erhalten, der sich von dem gleichfalls auskrystallisirtem Leucin-Tyrosingemenge leicht durch seine geringere Löslichkeit in heissem Wasser trennen liess. Es wurden die Alkohol-extracte desselben in Milchzuckerverreibung eingegeben in Dosen, die auf die ursprünglich verwendeten Drüsen berechnet 30 gr. entsprechen.

1. Josephine Z., 16 J., schwächlich und anämisch. Ziemlich derbe, fast gleichmässige Hypertrophie aller 3 Lappen, am stärksten R.



Umfang 32; Puls 96, regelmässig.

2. VIII. Mittags 1 Pulver.

3. Mittags. Pat. kommt und gibt an, der Hals sei schon deutlich besser. Struma auch deutlich weicher und etwas flacher. Umfang 31 cm. Puls 100, regelmässig.

3. Nachmittags; 4. und 5. VIII. Vormittags 1 Pulver.

5. VIII. Am 3. und 4. völliges Wohlbefinden. Heute nach dem Pulver Kopfschmerzen, die ziemlich heftig sind, Unbehagen und Appetitlosigkeit, viel Schwitzen und Wallungen nach dem Kopf. Kein Herzklopfen. Puls 88, kräftig. Umfang 30,5 cm. Lappen durchweg erheblich weicher und auch etwas flacher. Pulver abgesetzt.

7. VIII. Gestern schon viel besser, heute völlig wohl. Puls 96, regelmässig. Am Halse Stat. id.

Später wurden dieselben Pulver in halbirten Dosen und mit 1–2 tägigen Pausen sehr gut vertragen. Die Struma, die sich theilweise als cystisch erwies, ging nur noch wenig zurück.

2. Caroline H., 15 J.

Schon längere Zeit dicker Hals. Luftholen manchmal etwas beschwerlich. — R. Lappen mässig stark vorgetrieben, ziemlich gleichmässig hypertrophisch fühlbar. L. Lappen eben von aussen vergrössert sichtbar, mässig derb zu fühlen. Umfang 32,5. Puls 92.

Am 22. und 23. VIII. je 1 Pulver.

25. VIII. Hat gar keine Klagen. Schilddrüse viel kleiner, so dass man fast gar keine Vortreibung mehr sieht. Die Lappen erheblich weicher zu fühlen. Puls 88, regelmässig. Umfang 31 cm.

Am 26. VIII. 3. Pulver. 27. VIII. Auf das Pulver etwas Kopfwch und heisser Kopf, was aber nicht lange anhielt. Heute ganz wohl. Lappen als solche nicht mehr vorgetrieben sichtbar, Hals nur noch etwas voll anzusehen. Die Drüse beiderseits weicher und erheblich kleiner fühlbar. Umfang 31 cm, Puls 92, regelmässig. Pulver ab.

Diese beiden Versuche zeigten, dass auf die angegebene Weise wirksame Substanz aus den Filtraten vom Roh-Thyroidin-Niederschlag abgeschieden werden kann.

## II. Ueber die Wirkung grosser Thyrojodindosen.

Diese Beobachtungen wurden gemacht bei Gelegenheit von Versuchen, die wirksame Substanz dadurch zu reinigen, dass man sie mit Aether behandelte, in welchem das Thyrojodin sehr schwer löslich ist. Der Jodgehalt der wirksamen Substanz war damals noch nicht bekannt. Dieselbe war mit Milchzucker so verrieben, dass 1 gr. der Verreibung 12 gr. frischer Schilddrüse entsprach.

Ich führe absichtlich alle Patienten an, welche Nebenerscheinungen bekamen, um den Symptomencomplex, den das ziemlich reine Thyrojodin in so grossen Dosen hervorrufen kann, zu zeigen. Auch bei diesen recht hohen Dosen trat niemals ein beängstigender Zustand ein und die beiden Mädchen (1 und 2), welche die Erscheinungen in besonders hohem Grade darboten, kamen damit regelmässig zur Untersuchung nach der Poliklinik. Diese Allgemeinerscheinungen dienten als zweiter Beweisgrund, dass wir die wirksame Substanz in Händen hatten, die im Allgemeinen ebenso wirksam war als die Menge Drüsensubstanz, aus der sie gewonnen war. Die in einem späteren Kapitel mitzutheilenden Krankenbeobachtungen nach Eingabe kleinerer Thyrojodingaben und besonders die mit dem nach seinem Jodgehalt genau dosirten Thyrojodin (VI. Abschnitt) werden übrigens darthun, dass man alle diese Erscheinungen bei geeigneter Dosirung so gut wie völlig vermeiden kann.

1. Mathilde H., 25 J. Etwas nervös und anämisch. Ziemlich erhebliche und derbe Vergrösserung beider seitlichen Lappen. L. ist dieselbe etwas kugelförmig, R. mehr der Form des Lappens entsprechend. Isthmus kaum merklich vergrössert. Umfang 33,5 cm. Puls 76, regelmässig.

6. VI. Mittags  $\frac{1}{2}$  Pulver (= 6 gr. Schilddrüse).

7. VI. Mittags. Der R. Lappen scheint etwas weicher und kleiner. Sonst keine deutliche Veränderung. Umfang 33 cm. 1 ganzes Pulver.

8. VI. Gestern Nachmittag starke Kopfschmerzen, die heute Morgen noch andauern. Herzklopfen. Manchmal etwas Druckgefühl auf der Brust. Puls 108. Leichtes Zittern der



Hände. Neigung zum<sup>o</sup>Schweiss. — R. Halsseite deutlich flacher, der noch fühlbare Lappen kleiner und weicher. L. jetzt ein scharf abgrenzbare und stark verschiebliche Cyste zu fühlen. Umfang 32,5 cm. Pulver ab. Ac. mur. dilut.

10. VI. Befinden seit gestern besser, nur der Appetit noch etwas gering. Puls 88, regelmässig. Halsumfang 31,5 cm. R. Lappen nicht mehr sichtbar, nur in der Tiefe klein und weich zu fühlen. Cyste L. scharf abgehoben.

12. VI. Am Halse Stat. id. Befinden so gut, wie vor der Kur. Puls 80, regelmässig.

2. Sophie St., 30 J., hat vor einigen Monaten in geringem Grade einzelne Symptome von Basedow'scher Krankheit gezeigt, wie Pulsbeschleunigung, Herzklopfen, Neigung zu Schweiss und allgemeiner Erregtheit, Andeutung von Exophthalmus. Die Erscheinungen haben sich jetzt aber bei einfach roborirender Behandlung sehr gebessert. Struma: Beide seitlichen Lappen ziemlich derb hypertrophisch, R. und in der Mitte stärker vorragend als L. Der letztere Lappen derb in der Tiefe fühlbar. Kein Pulsiren, keine Geräusche. Umfang 33—33,5 cm. Puls 100. Herz objectiv normal.

6. VI. Mittags.  $\frac{1}{2}$  Pulver (= 6 gr. Drüse).

7. VI. Mittags. Halsumfang 33 cm. Hals scheint etwas flacher. Deutliche Verminderung nicht fühlbar. 2. Hälfte des Pulvers.

8. VI. Gibt an, nach jedem Pulver etwas Kopfschmerz gehabt zu haben. Gestern auch etwas Herzklopfen, wozu sie auch sonst neigt. Umfang 32 cm. Lappen kleiner und etwas weicher. Puls 124.  $\frac{1}{2}$  Pulver.

9. VI. Gestern Abend mehr Kopfschmerz und Hitze im ganzen Körper. Ziemlich viel Herzklopfen, auch im Bett. War recht unruhig, konnte erst nach 12 Uhr einschlafen, was sonst nicht der Fall. Fühlt sich heute Morgen matt, der Appetit ist schlecht. Die Füße zittern leicht, die Hände kaum merklich. Schwitzt viel. Puls 128, ziemlich klein. Schilddrüse erheblich flacher. Umfang schwach 32 cm. Die Knoten etwas weicher. — Keine Pulver mehr. Phenacetin und Acid. mur. dilut.

10. VI. Seit gestern Nachmittag allmählig Besserung des Befindens. Manchmal noch etwas Blutandrang nach dem Kopf und Schwitzen. Manchmal auch bei völliger Ruhe Herzklopfen mit einem unbestimmten Angstgefühl, besonders gestern. Schlaf besser, Appetit noch gering. Fühlt sich immer noch abgeschlagen, ist aber heute doch besser als gestern. Puls 108, etwas klein. Struma weiter kleiner geworden. Umfang 31 bis 31,5 cm. In der Gegend des R. und Mittellappens nur noch ganz geringe Vorwölbung. Die Lappen erheblich kleiner und besonders in den äusseren Partien weicher zu fühlen.

12. VI. Fortschreiten der Besserung. Immer noch etwas Neigung zu Herzklopfen und Schwitzen. Sonst viel besser. Puls 108.

Halsumfang 30,5 cm. Besonders vom R. Lappen noch ein derber Rest fühlbar.

In den nächsten Tagen gutes Zurückgehen aller Beschwerden, auch die Pulsfrequenz wird geringer (92).

3. Sophie G., 15 J., geisteschwach. Seit diesem Frühjahr bemerkt Pat. erst, dass ihr Hals dicker wird.

Halbeigrosse Vortreibung des R., etwas geringere des L. und Mittellappens, die ziemlich derb anzufühlen sind. Umfang 28 cm.

7. VI. Mittags  $\frac{1}{2}$  Pulver. Abends die 2. Hälfte.

Am 8. etwas Kopfschmerzen und manchmal Herzklopfen, das sie sonst nicht hat. Appetit nicht merklich gestört (Bericht der Wärterin der Kreispflegeanstalt). Kein Pulver mehr.

10. VI. Halsumfang 27,5. Die Vortreibung R. und in der Mitte deutlich flacher. Die Lappen viel weniger derb und überhaupt nicht mehr so leicht fühlbar. Allgemeinbefinden viel besser.

17. VI. In den letzten Tagen völlig wohl. Hals fast normal anzusehen. R. Lappen nur noch in den innersten Partien etwas derb fühlbar. Umfang 27 cm.

4. Elise L., 20 J. (Epilepsie).

R. und L. Schilddrüsenlappen ziemlich stark und derb vergrössert, besonders der L. Beide deutlich vorragend und



abzutasten. Mittellappen ebenfalls vergrössert. Grösster Umfang 34 cm. Puls 100, regelmässig.

7. VI. Abends 1 Pulver (= 12 gr. Drüse).

Am 8. VI. Morgens etwas unwohl, klagte über Kopfschmerz und Brechneigung, sah etwas blass aus. Sonst bei der etwas geistesschwachen Kranken keine einzelnen Klagen. Kein Durchfall (Bericht der Wärterin).

Am 9. wieder wohl. Abends 2. Pulver.

10. VI. Morgens. Pat. vielleicht etwas blasser als sonst. Bis jetzt keine besonderen Klagen. Puls 100, regelmässig. Halsumfang 32,5—33 cm.

14. VI. Nach dem 2. Pulver war noch nachträglich etwas Kopfweh, sonst nichts weiter geklagt worden.

Umfang 31,5 cm. Hals äusserlich fast ganz normal geformt. Die beiden seitlichen Lappen sind in ihren oberen Theilen überhaupt nicht mehr deutlich, im unteren Theil beiderseits ein kleinwallnussgrosser, harter Knoten in der Tiefe zu fühlen. Mitte des Halses ganz flach.

So grosse Einzeldosen sind danach für die praktische Anwendung unzweckmässig.

### III. Ueber die Wirksamkeit kleinerer Thyrojodindosen.

A. Aequivalente von 1 gr. der frischen Drüse, die auf die mehrfach beschriebene Weise, Kochen der Drüsen mit Säure, Extraction des Niederschlags mit Alkohol, Verreibung des Rückstandes mit Milchzucker und Ausziehen desselben mit Petroläther hergestellt waren. Der Verlust, der wie oben gezeigt, dadurch eintritt, dass ein kleiner Theil der wirksamen Substanz im Filtrat in Lösung bleibt, wurde dabei noch nicht berücksichtigt.

1. Karl Z., 11 J. Seit  $\frac{1}{2}$  Jahr schon dicker Hals, der seit 8 Tagen so gewachsen ist, dass Athembeschwerden auftreten.

Alle 3 Lappen ziemlich stark und derb parenchymatös hypertrophisch. Grösster Umfang 28 cm. Bei schnelleren Bewegungen wird Pat. sofort kurzathmig. Puls 92, etwas klein.

13., 14., 15. VII. 1895. Morgens je 1 Pulver (Gramm-äquivalent).

15. Mittags. Gibt an, besser athmen zu können. Struma schon deutlich flacher, die Lappen weicher. Umfang 27 cm. Fühlt sich ganz wohl. Keine Kopfschmerzen. Puls 80.

15. und 16. noch je 1 Pulver.

17. VII. Völlig wohl. Gibt an, viel leichter Luft zu holen und sich auch sonst besser zu fühlen. Sieht besser aus als anfangs. Schilddrüsenlappen ganz erheblich kleiner, kaum mehr als solche abgegrenzt zu fühlen. Umfang 26 cm. Puls 80, regelmässig.

18., 19., 20. Morgens je 1 Pulver.

20. Mittags. Fühlt sich sehr wohl und leicht im Athem. Hals äusserlich fast normal, nur in den untersten Partien ganz leicht vorgetrieben. Drüsenlappen noch etwas weiter kleiner und weicher geworden. Umfang schwach 26 cm. Puls 84, regelmässig.

21., 22., 23., 24. VII. je 1 Pulver.

24. VII. Hals von aussen fast ganz normal. Lappen eben noch in der Tiefe zu fühlen. Umfang 26 cm. Keinerlei Beschwerden. Aussehen gut. Puls 84, regelmässig. Keine Pulver mehr.

29. VII. Vollkommen Stat. id.

2. Emma H., 16 J. Struma besteht schon mehrere Jahre. R. U. ein schwach eigrosser, ziemlich derber Knoten. L. und Mittellappen ziemlich gleichmässig vergrössert und derb anzufühlen. Umfang 33 cm. Puls 84.

13., 14. VII. je 1 gr. Äquivalent.

15. VII. Pat. gibt an, dass die Knoten am Halse weicher seien, was die Palpation auch bestätigt. Eine deutliche Abflachung des Halses bis jetzt nicht vorhanden. Umfang schwach 33 cm. Fühlt sich wohl. Puls 92.

16. und 17. je 1 Pulver.

17. VII. Umfang 32,5. Hals etwas abgeflacht sichtbar. Schwellung R. etwas kleiner und weicher. Puls 96, regelmässig. Keine Beschwerden.

18., 19. je 1 Pulver.



20. VII. Umfang 32 cm. Struma deutlich flacher. Besonders der R. Lappen sehr weich und erheblich kleiner. L. U. im weichen Gewebe ein derber Knoten abgrenzbar, was vorher nicht möglich war. Puls 100, ziemlich kräftig. Keine Beschwerden.

21., 22., 23. Noch je 1 Pulver. Keine erheblichen Veränderungen weiter erreicht. Befinden gut.

3. Auguste J., 13  $\frac{1}{2}$ , J. Seit  $\frac{1}{2}$  Jahr wird an dem Kinde ein dicker Hals bemerkt, der sich allmählig vergrösserte.

Ganz erhebliche Hypertrophie des R. und L. Lappens, besonders in den unteren Theilen. Auch der Mittellappen erheblich vergrössert. Die Schwellungen sind ziemlich gleichmässig und derb, der R. Lappen U. gut hühnereigross, der L. etwas kleiner und weicher. Umfang 29,5 cm. Puls 108, ziemlich kräftig und regelmässig. Athmet sofort schwer beim Laufen.

15., 16., 17. VII. Morgens je 1 gr. Aequivalent.

17. VII. Mittags. Pat. gibt an, sich viel leichter zu fühlen, hat keine Beschwerden gehabt. Lappen schon ganz erheblich weicher und kleiner. Struma auch deutlich kleiner anzusehen. Umfang 28 cm. Puls 92, regelmässig.

18., 19. Morgens je 1 Pulver.

19. VII. Umfang 27,5. Weitere Abnahme deutlich sichtbar. Lappen weiter kleiner und weicher, nur der R. noch etwas derb. Pat. erklärt sich viel besser und ganz frei im Luffhohlen. Gestern Abend etwas Kopfweh, sonst keinerlei Beschwerden. Puls 84.

20., 21., 22. je ein Pulver.

22. VII. Mittags. L. Lappen kaum mehr vorgetrieben sichtbar, nur noch als schmaler Streifen in der Tiefe zu fühlen. R. noch etwas grösser, zeigt in seinem untersten Theil einen schwach taubeneigrossen, circumscripten, derben Knoten. Umfang 27,5. Puls 92, regelmässig. Keine Beschwerden.

Einige weitere Patienten wurden mit ganz ähnlichem Erfolg behandelt. Es zeigte sich ebenfalls schon nach wenigen Dosen erheblicher Rückgang der Schilddrüsen. Nebenerscheinungen wurden auch bei längerem Fortnehmen nie beobachtet.

Cysten grenzten sich schnell von dem einhüllenden und unter der Behandlung schwindenden parenchymatösen Gewebe ab und manchmal fanden in scheinbar rein parenchymatösen Kröpfen nach Einwirkung des Mittels Knoten, die vorher nicht diagnosticirbar waren. Sehr bemerkenswerth ist bei diesen Versuchen die auffallend schnelle Wirkung auch dieser kleineren Dosen.

B. Aequivalente von  $\frac{1}{2}$  gr. frischer Drüse.

1. Martina M., 18 J., Seit etwa 1 Jahr bemerkt Pat. den dicken Hals. Keine Beschwerden davon.

R. Halsseite deutlich, aber nicht sehr erheblich vorgewölbt. Der R. Lappen ziemlich gleichmässig und derb vergrössert zu fühlen. Der L. und Mittellappen in geringerem Grade vergrössert. Umfang 33 cm. Puls 76, regelmässig.

20., 21., 22., 23. VII. je 1 Pulver = 0,5 gr. frischer Drüse.

25. VII. Umfang schwach 32,5. Struma deutlich beiderseits kleiner und weicher. Pat. fühlt es selbst. Keine Beschwerden.

25., 26., 27. je 1 Pulver.

28. VII. Der untere Theil des Halses nach etwas voll. Lappen als solche nicht mehr vergrössert sichtbar, ziemlich weich und erheblich kleiner als anfangs fühlbar. Umfang 32 cm. Keine Beschwerden.

2. Emma F., 20 J. Seit etwa 1 Jahr dicker Hals, der in der letzten Zeit etwas wuchs.

Gleichmässige, nicht sehr starke und derbe parenchymatöse Vergrösserung aller 3 Lappen. Dieselben sind gut abzutasten. Umfang 33 cm. Puls 92.

24., 25., 26., 27. VIII. Morgens je 1 Pulver = 0,5 gr. Drüse.

27. VIII. Mittags. Keine Beschwerden. Struma erheblich kleiner, Lappen viel schwerer zu fühlen. Umfang 32 cm. Puls 88, regelmässig.

28., 29., 30., 31. Morgens je 1 Pulver.

31. Mittags. Keine Beschwerden. Halsschwellung hat weiter deutlich abgenommen. Hals fast normal anzusehen.



Lappen nur noch undeutlich und weich fühlbar. Umfang 31,5. Puls 64. Pulver abgesetzt.

Am 14. IX. Keine Veränderung.

Ausser diesen wurde dasselbe Präparat noch bei 2 weiteren Fällen mit ganz ähnlichem Erfolg angewandt und im Anschluss daran eine grössere Anzahl von Patienten mit 0,5 gr. Dosen verschiedener Präparate behandelt<sup>1)</sup>, die sich dadurch von einander unterschieden, dass die Schilddrüsen verschieden lang (8—30 Stunden) in der Schwefelsäure gekocht waren. In der Wirksamkeit zeigte sich kein merklicher Unterschied. Nebenerscheinungen traten niemals auf.

Im Allgemeinen waren die Kranken mit den Resultaten immer noch zufrieden, wenn auch die Schnelligkeit und Intensität der Abnahme merklich geringer war als bei den 1 gr. Dosen, so dass später manchmal 2 Pulver im Tag gegeben wurden. Immerhin liessen die Versuche die Annahme zu, dass die Verluste an wirksamer Substanz nicht sehr bedeutend sein konnten<sup>2)</sup>.

#### IV. Ueber die Einwirkung von Alkalien auf die wirksame Substanz.

##### A. Kochen mit starken Alkalien.

Die Drüsen wurden längere Zeit mit 5proc. Kalilauge gekocht, die Masse angesäuert, der gebildete Niederschlag mit Milchzucker verrieben und mit Aether behandelt. Von der Mischung entsprach 1 gr. 5 gr. frischer Drüse<sup>3)</sup>. Um eine möglichst eindeutige Reaction zu erhalten, wurde das Präparat in ganzen Grammdosen eingegeben. Der Jodgehalt war damals noch nicht bekannt.

1. Fabian F., 31 J. (Melancholie).

R. Lappen halbf Faustgross. Schwellung ziemlich gleichmässig und weich. L. Lappen etwas kleiner, Mittellappen ziemlich stark und circumscript vorgetrieben, derber. Umfang 42,5 cm. Puls 96, ziemlich klein, regelmässig.

<sup>1)</sup> Dieselben wurden in den Elberfelder Farbenfabriken dargestellt.

<sup>2)</sup> Später erwies sich derselbe mittelst der Jodbestimmung zu 20—30 %.

<sup>3)</sup> Das Präparat wurde in Elberfeld dargestellt.

8. X. 1895 Abends 1 gr. (= 5 gr. Drüse).

9. X. Morgens und Abends 1 gr.

10. Morgens 1 gr. Nachmittags: Umfang schwach 42,5. R. Seite nicht merklich zurückgegangen, vielleicht etwas weicher, ebenso die übrigen Lappen. Puls 84.

10. Abends 1 gr. 11. X.  $2 \times 1,0$ . 12. X. Morgens 1,0.

12. Nachmittags: Umfang schwach 42 cm. Hals etwas flacher und weicher. Puls 98, etwas klein.

Nachdem so mit einer recht erheblichen Menge sehr wenig erreicht war, wurde zum Vergleich ein Versuch mit einem sauer hergestellten Präparat (Thyrojodin) gemacht, von dem 1 gr. ebenfalls 5 gr. frischer Drüse entsprach.

12. Abends 1 gr.

13. X.  $2 \times 1,0$ , 14. 1,0 gr., 15. 1,0 Morgens. Nachmittags: Halsumfang etwas zurückgegangen 40,5—41 cm. R. Lappen auf einen derben Knoten verkleinert. L. einige kleinere Knoten. Mittellappen noch etwas vorragend, derb fibrös. Puls 120, klein, obwohl Pat. den ganzen Tag ruhig an derselben Stelle sitzt. Aussehen gegen sonst etwas blass. Appetit anscheinend ungestört. Keine Pulver mehr.

19. X. Am Halse keine weitere Veränderung. Puls 92, regelmässig.

Ein 2. Fall zeigte ebenfalls auf täglich 1 gr., in den letzten 2 Tagen je  $2 \times 1,0$  der alkalischen Mischung (1 gr. = 5 gr. Drüse). 7 Tage lang keinerlei Störung des Befindens und der Pulsfrequenz. Die Struma nahm um  $1\frac{1}{2}$  cm. ab. Mit 3 Controldosen Thyrojodin wurde aber noch beträchtliches, weiteres Zurückgehen des Halsumfangs um  $1\frac{1}{2}$  cm. und erhebliche Verminderung eines Stridors, der sich bei jeder Anstrengung einstellte, erreicht.

Zwei andere Fälle möchte ich genauer anführen:

3. Rosa St. (Ulcus cruris, etwas schwächlich, sonst gesund), 38 J.

Seit 3 Jahren dicker Hals. Vor einiger Zeit Jodsalbe.

Im Bereich des L. und Mittellappens eine halbpapfelgrosse, ziemlich derbe Schwellung. R. Seite ganz frei.



Umfang stark 36 cm. Beim Treppensteigen etwas kurzathmig. Puls 104.

9. X. 1,0 des alkal. Präparats.

10. X. 2 × 1,0.

11. X. Morgens 1,0. Mittags: Umfang schwach 36 cm. Pat. meint, dass das Kleid am Halse etwas weiter sei. Im Bereich des Kropfes selbst keine deutliche Veränderung. Keine Beschwerden. Puls 104.

11. X. Abends 1,0 des alkal. Präparates.

12. X. 2 × 1,0 gr.

13. X. 2 × 1,0 gr.

14. X. Keinerlei Beschwerden durch die Pulver. Halsumfang etwas zurückgegangen aber ziemlich wenig, 35,5–36 cm. L. derbe Cyste abgrenzbar.

14. X. Abends 1,0 des sauren Präparates (= 5 gr. Drüse).

15. 2 × 1,0.

16. X. Morgens 1,0. Mittags: Umfang 35 cm. Cyste L. schärfer abgegrenzt. Scheint etwas tiefer zu liegen. Puls 110, etwas klein. — Gestern Abend, etwa 1 Stunde nach dem 2. Pulver, als Pat. schon zu Bette lag, Uebelkeit. Sie glaubte erbrechen zu müssen und hatte Kopfschmerz. Heute Morgen wieder Alles besser, nur etwas Neigung zum Schwitzen. Keine Pulver mehr.

19. X. Seit 17. vielfach Neigung zu Uebelsein und Erbrechen, ohne dass irgend ein besonderer Grund dafür vorläge. Viel Kopfschmerzen. Häufig Herzklopfen auch bei ruhigem Sitzen. Schwitzt ziemlich viel bei der gegenwärtigen kühlen Temperatur. Bekommt von Zeit zu Zeit Hitzeaufwallungen nach dem Kopf und zittert manchmal an Armen und Beinen. Beim Spreizen der Finger ausgesprochener feinschlägiger Tremor. Puls nach längerem ruhigen Sitzen 122. Appetit nicht ganz schlecht, Zunge nicht belegt. Stuhl regelmässig. Am Herzen objectiv nichts Abnormes.

Halsumfang 34,5–35 cm. Cyste unverändert. Acid. mur. dilut.

21. X. Befinden viel besser. Uebelsein und Kopfschmerzen verschwunden. Noch etwas Neigung zu Schweiss und Zittern. Puls 112. — Allmählig völliges Zurückgehen aller Erscheinungen. Kropf unverändert.

4. Marie B., 20 J., Wärterin. Gesund und kräftig.

Im Bereich des R. Lappens eine halbeigrosse, ziemlich derbe Schwellung. L. eine erheblich geringere und weichere Schwellung des Lappens. Umfang 34,5 cm.

10. X. Abends 1,0 des alkal. Präparats.

11. X.  $3 \times 1,0$ .

12. X.  $1 \times 1,0$  Morgens. Nachmittags: der Knoten im R. Lappen etwas kleiner, aber nicht sehr erheblich, ziemlich derb. Umfang 34—34,5 cm.

12. Abends 1,0 des sauren Präparats (= 5 gr. Drüse).

13.  $2 \times 1,0$ .

14.  $2 \times 1,0$ .

15. X. Von den Pulvern keine Beschwerden.

Umfang 33—33,5. Hals R. deutlich flacher, nur noch Andeutung einer Vorwölbung zu sehen. Der Knoten hat sich bis auf einen kleinen, sehr derben Rest verkleinert.

19. X. Hals unverändert. Befinden gut.

2 weitere Kropfkranken, welche genau auf dieselbe Weise behandelt wurden, ergaben dasselbe Resultat, dass nämlich nach den relativ sehr hohen Dosen des alkalischen Präparates, welche nach den bisherigen Erfahrungen eine gewisse maximale Wirkung auf den Kropf hätten ausüben müssen, nach einem kurzen Zwischenraum auf entsprechende Mengen eines mit Säure dargestellten, die Strumen noch einen ganz erheblichen weiteren Rückgang zeigten. Nebenerscheinungen traten übrigens bei beiden auch nach dem sauren Präparat nicht auf, von denen jeder innerhalb 3 Tagen das Aequivalent von 24 gr. Drüsen einnahm.

Aus diesen Versuchen ging eine sehr geringe Wirksamkeit der durch Kochen mit Alkali gewonnenen Substanz hervor. Jedenfalls war sie viel weniger wirksam, als die durch Kochen mit Säure erhaltene, die derselben Menge Drüsen entsprach. Es ergab sich deshalb als Resultat die Anschauung,



class, während die wirksame Substanz das Kochen mit Säure beliebig lange verträgt, dieselbe beim Kochen mit Alkalien grösstentheils zersetzt wird. Sehr bezeichnend für diese Auffassung ist Fall 3, welcher auf 45 gr. Aequivalente des alkalischen Präparates innerhalb 4 Tagen keinerlei Erscheinungen zeigte, aber auf 20 gr. Aequivalente der sauren Substanz in 2 Tagen nicht unerheblich litt. Fall 4, welcher noch auf eine etwas grössere Dosis keinerlei Erscheinungen aufwies, illustriert wieder die verschiedene Toleranz gegen das Thyrojodin.

Da das geprüfte alkalische Product zur Entfernung des Fettes mit Aether behandelt worden war und an die Möglichkeit gedacht wurde, dass dadurch vielleicht ein Verlust an wirksamer Substanz hätte verursacht worden sein können, wurde noch ein ebenso nur ohne Extraction mit Aether in Elberfeld dargestelltes Präparat mit derselben geringen Wirkung bei 2 Kropfkranken versucht.

#### B. Einwirkung schwacher Alkalien in der Kälte.

Bei früheren Versuchen war mehrfach die leichte Löslichkeit des Thyrojodins in Alkali aufgefallen. Es wurde deshalb ein Thyrojodinpräparat geprüft, das vor der Verreibung mit Milchzucker in 2 proc. Kalilauge gelöst und durch Ansäuern wieder ausgefällt worden war. 1 gr. desselben entsprach 5 gr. frischer Drüse. Zunächst wurden, um die Wirksamkeit überhaupt festzustellen, grosse Dosen gegeben:

1. Magdalene R., 32 J. Sonst gesund und kräftig.

Schon seit etwa 2 Jahren dicker Hals. R. Seiten- und Mittellappen mässig vorgetrieben. Schwellung zäh, derb, anscheinend parenchymatös. L. Lappen nur im unteren Theil ziemlich derb zu fühlen. Umfang 33 cm. Puls 96.

18., 19., 20., 21. X. Morgens je 1 gr. der Mischung (= 5 gr. Drüse).

21. X. Mittags: Gestern schon fiel der Pat. auf, dass der Hals merklich kleiner war. Heute noch mehr, wie sie angibt. Sie merkt es am Schliessen des Kleides um den Hals. Keine Beschwerden. — Schwellung R. und in der Mitte viel flacher und kleiner, auch weicher zu fühlen. Im Mittellappen jetzt

eine erbsengrosse Cyste abzugrenzen. L. Seitenlappen nur noch als ein schmaler, ziemlich derber Streifen in der Tiefe fühlbar. Umfang schwach 31,5 cm.

22. X Morgens 5. Pulver. Gegen Mittag, Kopfschmerzen, Blutwallungen, besonders nach dem Kopf mit Neigung zu Schweiss. Fiebriges Gefühl, kein Appetit. Neigung zum Erbrechen, doch ohne dass es dazu kommt. Herzklopfen, Zittern an Armen und Beinen.

23. X. Heute schon besser. Schwellung der beiden seitlichen Lappen kaum mehr zu sehen und zu fühlen. Mittellappen eben angedeutet sichtbar. Halstumfang 31,5—31 cm. Puls 124. Pulver ab. Ac. mur. dilut.

30. X. Das Unwohlsein ist schnell vorübergegangen. Pat. fühlt sich wieder völlig wohl. Hals gegen das letzte Mal unverändert. Puls 96.

2. Marie K., 17 J. Sonst gesund.

Hat der Verdickung des Halses bis jetzt keine besondere Beachtung geschenkt. Beide seitlichen und der Mittellappen ragen deutlich vor und sind gleichmässig vergrössert, ziemlich weich fühlbar. Umfang 31—31,5 cm.

19., 20., 21. je 1,0 gr.

22. X. Keinerlei Beschwerden. Die Vorragung der Seitenlappen völlig zurückgegangen. Mittellappen noch eben angedeutet sichtbar. Umfang 29,5. Puls 92. Keine Pulver mehr.

24. X. Stat. id. Allgemeinbefinden gut.

Aus diesen Versuchen konnte entnommen werden, dass das Thyrojodin durch Lösen in Alkali in der Kälte seine Wirksamkeit nicht verliert und durch Säure aus der Lösung wieder ausgefällt wird. Da die Wirkung der Dosen eine ziemlich intensive war, gewann man den Eindruck, dass die Verluste bei diesen Vornahmen keine sehr erheblichen sein konnten.

Um dies etwas genauer beurtheilen zu können, wurden kleinere Dosen eingegeben und durch Verdünnung der ursprünglichen Masse mit Milchzucker solche hergestellt, von denen 1 gr. 1 gr. frischer Drüse entsprach. Davon erhielten 2 Kropfkranke und zeigten in kurzer Zeit erhebliche und intensive Abnahme ihrer Strumen in etwa der Weise, wie sie



früher bei Thyrojodindosen von 1 gr. beobachtet worden waren (Versuch III). Eine der Kranken, ein sehr anämisches Mädchen, bekam sogar nach 8 gr. innerhalb 14 Tagen leichte Nebenerscheinungen (Unruhe, schlechter Schlaf, Zittern), die aber nach Aufhören der Medication sofort schwanden. — Es konnten also erhebliche Verluste nicht wohl vorgekommen sein.

#### V. Ueber die Wirksamkeit der durch künstliche Verdauung erhaltenen Produkte.

Eine weitere Möglichkeit schien die künstliche Verdauung zu bieten, die Drüsenmasse aufzulösen und das Thyrojodin in der sauren Flüssigkeit eventuell ungelöst zurückbleibend zu erhalten. Durch die Wirksamkeit der per os eingegebenen Thyreoidea war ja schon sicher gestellt, dass die wirksame Substanz durch die Verdauung nicht zerstört wird.

Die gut zerkleinerten Drüsen wurden deshalb mit künstlichem Magensaft bei 40° C. angesetzt. Gewöhnlich war nach 2 Tagen alles gelöst und in der etwas trüben, gelbgrauen Flüssigkeit fand sich nur ein geringer, bräunlichgrauer Bodensatz. Derselbe wurde abfiltrirt und die alkoholischen Extrakte desselben so mit Milchzucker verrieben, dass 1 gr. 1 gr. frischer Drüse entsprach.

Die Wirkung war folgende:

1. Emilie S., 15 J. Ueber ein Jahr schon dicker Hals, der manchmal in der Grösse etwas schwankt. Keine Beschwerden davon.

R. Halsseite und Mitte leicht vorgetrieben. L. Seite etwas weniger. Die Lappen deutlich ziemlich weich und homogen durchzufühlen. Umfang 28,5 cm. — Pat. hat vor  $\frac{1}{2}$  Jahr Diphtherie überstanden. Herzthätigkeit etwas unregelmässig, manchmal aussetzend. Leichte Verbreiterung nach R. nachweisbar. Töne überall rein und normal stark. Manchmal etwas Gefühl von Druck auf dem Herzen. Puls 108. bisweilen aussetzend und unregelmässig. Geringe Anämie.

Es wurden der Pat., die von auswärts kam, 4 Pulver mitgegeben mit der Weisung, bei der geringsten Beschwerde kein weiteres zu nehmen und sich zu Bett zu legen.

28., 29., 30., 31. X. Morgens je 1 Pulver (= 1 gr. frischer Drüse).

31. X. Mittags. Pat. hat nach dem 2. Pulver schon Kleinerwerden des dicken Halses bemerkt. Die Vortreibungen sind fast ganz zurückgegangen. Lappen viel kleiner und weicher fühlbar. Umfang schwach 28 cm. — Pat. fühlt sich sehr wohl, eher leichter. Puls 100, etwas unregelmässig, aber jedenfalls nicht schlechter.

1. und 2. XI. Morgens 1 Pulver.

2. Mittags. Lappen noch etwas kleiner und weicher geworden. Nur an Stelle des Mittellappens noch leichte Vorwölbung. Umfang schwach 28 cm. Puls 92, kräftig. Nicht ganz regelmässig.

3. XI. Letztes Pulver.

9. XI. In Bezug auf die Schilddrüse keine Aenderung gegen das letzte Mal. Pat. fühlt sich viel besser. Auch die Gesichtsfarbe ist besser geworden. Puls 92, kräftig, noch manchmal aussetzend, aber eher seltener als anfangs.

Am 16. XI. Stat. id.

2. Elise A., 36 J. Sonst gesund.

Seit 8—10 Jahren dicker Hals. Schon verschiedentlich mit sehr vorübergehendem Erfolg behandelt. Vor  $\frac{1}{4}$  Jahr ohne erheblichen Erfolg Kropfsphiritus.

Beide Seitenlappen erheblich vergrössert. Der R. unten derb, oben weicher. Der L. in den inneren Partien ebenfalls derb, in den äusseren weicher. Andeutung einzelner Läppchen beiderseits. Umfang 30 cm. Puls 88.

28., 29., 30. X. Morgens je 1,0.

30. Nachmittags. Vortreibungen schon erheblich geringer. Die Lappen etwas kleiner und erheblich weicher zu fühlen. Die Structur noch weniger homogen als anfangs. Umfang 29 cm. Keinerlei Klagen. Puls 84.

31., 1., 2. XI. Morgens je 1,0.

2. XI. Deutlich weitere Einwirkung. R. Lappen in eine Reihe Knötchen zerfallend, im Ganzen erheblich kleiner. L. ebenfalls kleiner und sehr weich. Umfang 28,5 cm. Puls 96.

4., 5. XI. Je 1,0.



6. XI. Vortreibung beiderseits noch etwas geringer. R. im oberen Theil einige kleine, derbe Knötchen an einem zähen Stamm, im untern Theil ein etwas grösserer derber Knoten. L. Lappen kleiner und sehr weich. Umfang 28,5. Puls 100, regelmässig. Keine Beschwerden.

Es lässt sich also auch auf diesem Wege das Thyrojodin abscheiden und zwar in Mengen, die anscheinend mindestens eben so gross sind, wie die beim Kochen erhaltenen.

Die mit Sodalösung bis zur schwach sauren Reaction versetzten und auf ein kleines Volumen eingedampften Verdauungs-Filtrate wurden unter Zusatz von Syrup. simpl. als Medicin eingegeben.

1. Anna Sch., 22 J. Sehr anämisch.

Seit mehreren Jahren dicker Hals. Wurde auch schon behandelt. Seit Frühjahr Struma wieder stärker. — Die beiden seitlichen und der Mittellappen mässig vorgetrieben, ziemlich weich und homogen fühlbar. Umfang 32,5 cm. Die Kranke nimmt am 28. X. Mittags ein von 15 gr. Drüsen stammendes Verdauungsfiltrat.

29. X. Hat nichts besonderes bemerkt. Hals etwas abgeflacht, auch die Lappen etwas kleiner und weicher fühlbar. Umfang schwach 32 cm. Puls 104. Nichts weiter eingenommen.

30. X. Umfang 32—32,5 cm. Keine weitere Abnahme. Die Lappen fühlen sich ähnlich wie gestern, eher etwas derber an. Puls 104. Allgemeinbefinden ziemlich gut. Keine Medication.

2. XI. Umfang 32,5. Keine merkliche Veränderung. Lappen eher wieder derber. Puls 76.

Pat. erhielt nun zum Vergleich am 2., 3., 4. und 5. XI. Morgens je 1,0 durch Kochen mit Säure gewonnenes Thyrojodin (= 1 gr. Drüse).

5. XI. Mittags. Halsumfang 31,5 cm. Struma bis auf einige derbe Stellen erheblich zurückgegangen.

Aus diesem Versuch erhellt schon, dass bei der Verdauung zwar etwas wirksame Substanz in Lösung geht, aber jedenfalls nur ein sehr kleiner Theil.

2. Elise R., 22 J. Seit dem 16. Jahr dicker Hals. Im vergangenen Dezember und Januar längere Tablettenkur, wobei

der Hals sehr viel kleiner wurde. Seit August wächst er wieder. Im Bereich des R. und Mittellappens zusammen eine gut hühnereigrosse, mässig derbe Schwellung, anscheinend parenchymatös. L. Lappen etwas weniger vorragend, in der Tiefe als derbe, klein hühnereigrosse Schwellung zu fühlen. Umfang 30 cm. Puls 92.

Vom 3. XII. Mittags bis 4. XII. Abends wird ein von 30,5 gr. Drüsen stammendes Verdauungsfiltrat eingenommen.

5. XII. Keine Beschwerden von der Medicin. — Eine Einwirkung auf die Struma ist nicht zu verkennen. Sie ist deutlich kleiner und im Allgemeinen weicher, sowohl der R. wie der L. Lappen. Umfang 29 cm? Puls 100. Keine Medication.

7. XII. Eher noch etwas weitere Abnahme. Die immer noch erheblich vergrösserten Lappen scharf begrenzt und homogen fühlbar. Umfang 29 cm. Puls 120.

Zum Vergleich erhielt Pat. ein Thyrojodin-Präparat, das genau wie sonst beschrieben dargestellt war, nur mit dem Unterschiede, dass zum Kochen statt 10% etwa 2% Schwefelsäure benutzt wurde<sup>1)</sup>. Dasselbe hatte sich bereits bei verschiedenen Kröpfen ebenso wirksam gezeigt, als das mit 10% Säure abgeschiedene Thyrojodin.

8. XII. Keine Veränderung am Halse seit gestern.

8., 9., 10., je 0,5 gr. des mit der schwachen Säure dargestellten Thyrojodins (= je 0,5 gr. frischer Drüse).

11. XII. Keine Beschwerden. Struma erheblich kleiner geworden, auch die Lappen deutlich kleiner zu fühlen, aber noch ziemlich derb. Umfang 28,5. Puls 92, regelmässig.

12., 13., 14., je 0,5 gr.

14. XII. Mittags. Deutliche, weitere Verkleinerung. Nur noch geringe Vortreibung R. und in der Mitte sichtbar. Der Rest sehr viel weicher. Halsumfang 28—28,5 cm. Puls 96. Das äusserst schwächliche und anämische Mädchen erholt sich eher während der Kur und sieht besser aus. Meint, die Pulver wirken erheblich schneller und besser als die früher eingenommenen Tabletten.

<sup>1)</sup> Wurde in den Elberfelder Farbenfabriken angefertigt.



15., 16., 17., 18. zu 0,5 gr.

18. XII. Schilddrüse deutlich weiter verkleinert. Vortreibung R. und in der Mitte nur noch sehr gering. Rest des R. und Mittellappens derb fibrös. Umfang 28 cm. Puls 76, regelmäßig. Pat. erholt sich sichtlich (kein anderes Medicament) und fühlt sich ohne alle Beschwerden. Keine Pulver mehr.

24. XII. Keine Veränderung.

#### VI. Ueber die Wirksamkeit möglichst reinen Thyrojodins von bekanntem Jodgehalt.

Das von Herrn Professor Baumann durch Kochen mit Säure, Entfetten mit Petroläther und zweimaliges Ausfällen mit Säure aus der alkalischen Lösung dargestellte Präparat enthielt nach dessen Bestimmung 9,3% Jod<sup>1)</sup>. Davon wurden 0,05 gr., welche bei Vergleichung der Gesamtmenge der erhaltenen Substanz und der verarbeiteten Drüsenmasse 25 gr. frischer Drüse entsprach, auf das sorgfältigste mit 25 gr. Milchsucker verrieben, so dass 1 gr. der Verreibung 0,002 gr. Substanz = etwa 0,0002 gr. Jod enthielt.

Zuerst wurden 2 Kropfkranke mit je 1 gr. Dosen täglich behandelt und bei beiden ein unzweifelhaftes, ziemlich erhebliches Zurückgehen der Strumen festgestellt. Ein Fall möge genauer folgen:

R. Karl, 15 J., Kellner. Schon seit etwa 4 Jahren dicker Hals, der in der letzten Zeit wuchs. Vor 2 Jahren Jodsalbe mit vorübergehender Besserung.

Beide seitlichen Lappen ziemlich gleichmässig vergrössert, im unteren Theile fast hühnereidick, nach Oben zu kegelförmig verjüngt. Nicht sehr derb. Der R. ziemlich homogen, der L. zeigt Andeutung einzelner Knötchen. Mittellappen ebenfalls mässig vergrössert. Umfang 31 cm. Puls 84, regelmäßig. Athembeschwerden beim Treppensteigen und sonstiger Anstrengung.

13., 14. XII. Morgens je 1,0 gr.

<sup>1)</sup> Vergl. E. Baumann, l. c.

14. XII. Mittags: Fühlt sich schon etwas leichter am Halse, auch beim Steigen. Hält den Kropf für kleiner und wurde auch schon von Andern auf die Abnahme aufmerksam gemacht. — Die Schwellung der Schilddrüse ist auch deutlich geringer. Die Lappen sind etwas kleiner und besonders weicher, der R. gleichmässiger. Der L. zeigt einzelne derbere Knötchen. Umfang 30,5 cm. Puls 76. Keine Beschwerden.

15., 16. XII. je 1,0 gr.

17. XII. Keine Beschwerden. Hals deutlich weiter kleiner geworden. Beim Treppensteigen und auch sonst Erleichterung. Die Vortreibungen viel geringer als anfangs. R. Lappen dünn und weich, L. etwas derber mit einzelnen Knötchen zu fühlen. Umfang 30 cm. Puls 76.

Nun erhielten 2 weitere Kropfkranken halbirte Dosen = 0,001 gr. Thyrojodin = etwa 0,0001 gr. Jod.

1. Otto G., 10 J. Seit etwa  $\frac{3}{4}$  Jahren dicker Hals und manchmal etwas schweres Athmen. Im Februar Kur mit Tabletten, worauf Besserung. Seit 14 Tagen wieder etwas Keuchen, besonders Nachts im Bett und beim schnellen Gehen. Der Hals ist noch nicht so stark wie vor der Kur. — Der L. und Mittellappen, in geringerem Grade der R. anscheinend parenchymatös vergrössert. Schwellung L. hühnereigross, auf derselben sitzt ein derber, haselnussgrosser Knoten. Umfang 27 cm. Puls 100.

27., 28., 29., 30. XII. Morgens je 0,5 gr.

30. Mittags: Umfang 26,5 cm. Der Knoten, der sich das letzte Mal rundlich anfühlte, kleiner, unregelmässig eckig geworden, sehr derb. Die Schwellung unterhalb entschieden kleiner. Dieselbe zeigt sich jetzt als eine rundliche, ziemlich scharf begrenzte und pralle Cyste. Subjective Erleichterung gering. Puls 104, regelmässig. Keine Pulver mehr.

3. I. Cyste scharf begrenzt und beweglich. Die Reste des kleinen Knotens sehr derb. Veränderung gegen Anfang erheblich. Umfang 26 cm. Puls 104. In den letzten Tagen etwas mehr subjective Erleichterung.

2. Julius D., 17 J., Lehrling. Seit etwa 1 Jahr dicker Hals. Im Februar Jodkalisalbe, darauf Besserung, aber erst



nach 4 wöchentlichem Gebrauch. Seit September nimmt der Hals wieder zu. Macht keine Beschwerden. — Der R. Lappen in ganzer Ausdehnung derb verdickt, nach U. zu stärker, fast hühnereigross. Vortreibung erheblich. Der L. und Mittellappen ebenfalls vergrössert und verhärtet, aber in etwas geringerm Grade. Umfang 32 cm. Puls 76, regelmässig.

28., 29., 30., 31. XII. Morgens je 0,5 gr.

31. Mittags: Keine Beschwerden von den Pulvern. Umfang 30,5—31 cm. Halsschwellung deutlich flacher. R. Lappen weicher und kleiner fühlbar. Im etwa gleichen Verhältniss sind der L. und Mittellappen zurückgegangen. Puls 80, regelmässig. Pat. fällt sehr die schnelle Wirkung der Pulver der früher angewandten Jodsalbe gegenüber auf.

14. I. Stellt sich wieder vor. Gegen das letzte Mal am Halse keine erhebliche Aenderung: eher wieder etwas Zunahme.

14., 15. je 1,0 gr.

17. I. Struma deutlich kleiner. Umfang 30 cm. R. und Mittellappen noch deutlich fühlbar, aber weich und wenig mehr vorgetrieben. Befinden gut.

Also auch mit diesen Dosen wurde noch eine recht deutliche Wirkung erzielt.

Diese Versuche lassen erkennen, dass nicht das Jod als solches die Wirkung bedingen kann, sondern nur der spezifische, von der Schilddrüse gebildete, organische jodhaltige Körper, — wie es auch von Baumann in seiner 1. Mittheilung und von Ewald auf dem Wiesbadener Congress betont worden ist — da Mengen von 0,4 mgr. Jod, die hier in Form von Thyrojodin eingegeben die deutliche Wirkung auf den Kropf ausübten, als Jod in ihrer Wirksamkeit wohl kaum bemerklich wären. Wenigstens wurde von Coindet, dem Entdecker der Jodtherapie des Kropfes, ca. 0,18 gr. Jod in Form von Jodtinktur in 3 Theilen täglich gegeben, also täglich etwa das 400fache der hier in 4 Tagen gereichten Menge und berichtet, dass sich danach der Kropf in 8 Tagen erweicht<sup>1)</sup>. Auch die beobachteten Nebenerscheinungen bei

<sup>1)</sup> Cit. nach Kocher. Correspond.-Blatt f. Schweizer Aerzte, 1895, Nr. 1.

Eingabe von Thyrojodin, dessen Jodgehalt weniger als  $\frac{1}{30}$  der Dosen beträgt<sup>1)</sup>, die sonst beim Menschen als Jod eingegeben Erscheinungen machen, bestätigen diese Auffassung. Nottnagel führt in seinem Handbuch der Arzneimittellehre<sup>2)</sup> an, dass Jodtinktur und Jod in kleiner Dose (0,1) einmal genommen eine sehr unangenehme Geschmacksempfindung, kratzendes Gefühl im Halse, etwas Uebelkeit verursachen. (Erst bei 0,2 werden die Erscheinungen erheblicher). Um diese Mengen (0,1) Jod in Form von Thyrojodin einzugeben, von dem 1 gr. 0,3 mgr. Jod enthält, müssten also etwa 330 gr. Thyrojodin gegeben werden. Auch bei der Behandlung der Kröpfe mit Jodsalben handelt es sich sicherlich um die Resorption grösserer Joddosen, als im Thyrojodin einverleibt werden. — Sehr zu bemerken ist auch das Fehlen jeglicher Schleimhautreizung bei Thyrojodingebrauch.

Bei einer Anzahl von Bestimmungen, welche Herr Professor Baumann ausführte, wurde der Jodgehalt von 1,0 gr. der frischen Hammelschilddrüse zu durchschnittlich 0,3 mgr. Jod gefunden und dieser Werth als ein zweckmässiger Mittelwerth der Darstellung eines Thyrojodinpräparates zu Grunde gelegt<sup>3)</sup>. Es ist also so eingestellt, dass 1 gr. (der Milchzucker-Verreibung) 0,3 mgr. Jod enthält.

Mit diesem Präparat sind eine grössere Zahl von Versuchen bei Kropfkranken ausgeführt worden, und regelmässig zeigten parenchymatöse Formen bei Einnahme von täglich 1–2 gr. schon nach 2–3 Tagen deutliche, manchmal sehr erhebliche Abnahme. Nebenerscheinungen habe ich auch bei längerer Fortgabe dieser Dosen nicht beobachtet, auffallenderweise auch bei denselben Dosen nicht bei Kindern. Cysten und colloide Partien bleiben unbeeinflusst. In einigen Fällen gaben die Patienten aber an, dass sie eine erhebliche Erleichterung am Halse und beim Luftholen bemerkten, obwohl äusserlich keine merkliche Aenderung des Kropfes eingetreten war. Noch nicht

<sup>1)</sup> So enthalten 30 gr. Thyrojodin a 0,0003 gr. Jod 0,009 gr. Jod.

<sup>2)</sup> Berlin 1874, S. 289.

<sup>3)</sup> Dasselbe wird in den Elberfelder Fabriken hergestellt.



lange bestehende parenchymatöse Kröpfe oder solche bei Kindern gingen mehrmals nach durchschnittlich 6—10 gr. Thyrojodin im Ganzen bis fast zur Unmerklichkeit zurück. Bei länger bestehenden, wobei gewöhnlich auch eine Bindegewebsvermehrung eintritt, lässt sich der bindegewebige Rest, der auf Thyrojodin nicht oder sehr langsam reagiert, manchmal durch Einreiben einer Salbe (Massage), noch weiter verkleinern.

Das Thyrojodin verhält sich also gerade wie die frische Schilddrüse dem Kropf gegenüber, nur mit dem Unterschiede, dass es schneller und dadurch auch intensiver wirkt. Die wirksame Substanz wird im Thyrojodin dem Körper eben unmittelbar zugeführt, während sie aus der Drüsensubstanz durch die Verdauung erst allmählig freigemacht wird. Bei Dosen von 3 gr. täglich, welche 2—3 mal nach einander unbedenklich gegeben werden können, sah ich in 2 Fällen schon am folgenden Tage deutliche Abnahme des Kropfes und Erleichterung. Magenbeschwerden als solche in Folge des Mittels sind nie aufgetreten, nur in leichtem Grade als Theilerscheinung bei der allgemeinen Intoxication.

Was das Recidiviren der Kröpfe anlangt, so ist vor Allem daran zu erinnern, dass eine Struma durch das Medicament nicht ein für alle Mal beseitigt werden kann. Da das Thyrojodin für den Haushalt des Körpers verbraucht wird, ist die Eingabe desselben mehr eine physiologische Nachhülfe, die bei Strumakranken von Zeit zu Zeit stattfinden sollte, bei denen wahrscheinlich aus irgend einem Grunde die Bildung dieses Stoffes in mangelhafter Weise vor sich geht. Die Schnelligkeit eines Recidivs ist bei meinen Kranken sehr verschieden und hängt besonders von der Grösse der verabreichten Dosis und der Lebensweise ab. Einzelne, die nur 3—4 gr. im Ganzen bekamen, liessen schon nach 6—8 Wochen ein beginnendes Wiederanwachsen erkennen. Bei Anderen blieben auch nach diesen Dosen die Strumen lange Zeit klein. Mehrere, besonders Insassen der Kreispflegeanstalt, welche die ersten Thyrojodinpräparate erhielten und unfähig zur Arbeit ein ruhiges und beschauliches Dasein führen, zeigen jetzt nach fast Jahresfrist noch keine merklichen Zunahmen und loben

ihre Erleichterung. Bei Andern wieder, die sich viel bewegen und schwer arbeiten, machten sich Recidive im Allgemeinen früher geltend. Doch hat sich bis jetzt von den behandelten Kropfkranken, die alle aufgefordert wurden, im Falle eines Wiederaanwachsens des Halses wieder zu kommen, sich nur ein sehr kleiner Theil wieder eingestellt.

Auch Erfahrungen an 2 Fällen von Psoriasis möchte ich nicht unerwähnt lassen. Die eine Kranke, welche schon längere Zeit ambulant mit Arsen innerlich und den gebräuchlichen äusseren Mitteln ohne zufriedenstellenden Erfolg behandelt worden war, besserte sich schnell und erheblich, als sie statt des Arsens täglich 1,0 gr. Thyrojodin bei fortgesetzter äusserlicher Behandlung erhielt. — Ein seit 6 Jahren an schwerer, allgemeiner Psoriasis leidendes Mädchen, das schon mehrere Male in Kliniken deshalb in Behandlung gewesen war, aber immer wieder schnell Recidive bekommen hatte, erhielt 8 Tage lang täglich 1 gr. Thyrojodin ohne jede sonstige Behandlung. Sie kam nach dieser Zeit mit der Angabe, dass die Haut erheblich weicher und geschmeidiger sei, dass sich das lästige Gefühl von Spannung verloren habe und die Schuppenbildung viel geringer sei. Auch waren die einzelnen Stellen deutlich blasser als anfangs. — Von 2 Fällen serophulöser Lymphdrüsenanschwellung, die noch in Behandlung sind, zeigt einer schnelle und erhebliche Verkleinerung der Drüsen unter Besserung des Allgemeinbefindens. Der andere scheint weniger beeinflusst zu werden.

Klinische Versuche mit Thyrojodin bei Myxoedem bin ich leider selbst anzustellen nicht in der Lage gewesen. Die Herren Professoren Leichtenstern und Ewald hatten aber, wie mir Herr Professor Baumann mittheilte, die Güte, diese wichtige Probe mit unserer Substanz vorzunehmen und berichteten übereinstimmend deren gute Wirksamkeit bei dieser Krankheit. Thyrojodin ist also, dem Organismus einverleibt, im Stande, die ausgefallene Schilddrüsenfunktion zu ersetzen und wird dadurch am sichersten als der spezifische Bestandtheil dieses Organs characterisirt, der von demselben gebildet und dem Körper zugeführt wird.



## VII. Ueber die Wirksamkeit thyrojodinfreier Drüsensubstanz.

Bei Gelegenheit der in einer früheren Mittheilung<sup>1)</sup> beschriebenen Extractionsversuche der Schilddrüsen, welche den Zweck hatten, festzustellen, wie vollkommen die jodhaltige Substanz den Drüsen entzogen werden kann, wurden mit den Rückständen, die bei der chemischen Untersuchung mehr oder weniger frei von Jod gefunden wurden, einige Beobachtungen bei Kopfleidenden angestellt.

1. Karoline H., 23 J. Kräftig und gesund. Hatte schon vor einigen Monaten kleine Mengen von Thyrojodin mit gutem Erfolge erhalten. Seit 2—3 Wochen beginnt der Hals wieder etwas stärker zu werden, was sie am Schliessen des Kleides bemerkt. — R. und Mittellappen, in geringerem Grade auch der L. Seitenlappen etwas parenchymatös vergrössert, ziemlich weich. Im L. ein derber Knoten. Umfang 33 cm.

Pat. erhält den Auslaugungsrückstand von 40 gr. frischer Schafschilddrüse, die gut zerkleinert und vor dem letzten Mal mit dem Pistill zerrieben 3 Mal mit 0,75 proc. NaCl-Lösung extrahirt waren. Der Gesamttrest betrug trocken 2,6 gr. Nach Wegnahme eines gr. zur Jodreaction, die eben noch deutlich ausfiel, erhielt sie am 25. und 26. II. 96 je 0,8 gr. gut mit Milchzucker pulverisirt.

27. II. Meint diesmal wenig Erfolg zu haben. Die Lappen sind etwas kleiner und weicher, aber nicht sehr erheblich. Umfang 32,5 cm. Puls 80. Keine Beschwerden.

27., 28., 29. je 1,0 Thyrojodin.

29. II. Nachmittags: Umfang 32—31,5 cm. Die Schwellung der Schilddrüse ganz erheblich kleiner, die Reste etwas zäh, besonders der vorgetriebene Mittellappen. Der Knoten unverändert. Keine Beschwerden. Puls 84. Pulver ausgesetzt.

1. III. Noch etwas weitere Abnahme festzustellen. Umfang 31,5 cm.

2. Pauline R., 22 J. Gesund. Schon längere Zeit dicker Hals, der seit einem Jahr noch wächst.

R. Lappen über gänseeigross, ziemlich derb. L. und Mittellappen etwas kleiner und weicher.

<sup>1)</sup> S. diese Zeitschrift, Bd. XXI, S. 481.

Umfang 34,5 cm. Puls 80, regelmässig.

Erhält den wie im vorigen Fall mit 0,75% NaCl-Lösung hergestellten Extractionsrückstand von 39 gr. Schilddrüse. Derselbe betrug trocken 1,75 gr. Ein halbes Gramm davon zeigte eben wahrnehmbare Jodreaction. Den Rest von 1,25 gr. erhielt sie gut pulverisirt in 2 Theilen am 1. und 2. II. 96.

4. II. Pat. gibt an, keinen Erfolg zu bemerken. Die Struma erscheint aber etwas abgeflacht und der L. und Mittellappen um etwas weicher. Umfang 34 cm. Puls 80, regelmässig.

4., 5., 6., 7., 8. je 1,0 Thyrojodin.

8. II. Nachmittags: Pat. kommt mit der Angabe, dass der Hals besser sei. Sie hat eine Besserung schon nach dem 2. Pulver bemerkt. Struma recht erheblich kleiner und weicher, besonders der L. und Mittellappen. Im R. Lappen grenzt sich eine längliche, daumenstarke derbe Partie ab. Keine Beschwerden. Umfang 33 cm. Puls 84.

Unter Fortsetzung der Tyrojodineingabe schreitet die Verkleinerung der Struma noch weiter fort.

178 gr. Kalbsschilddrüsen lieferten auf dieselbe Weise extrahirt 17,5 gr. Trockenrückstand. Ein Gramm gab noch eine deutliche Jodreaction. Davon nahm ein 13 jähriger Junge 8 Tage lang täglich 1 gr. gut pulverisirt unter gutem Rückgang seiner Struma ohne alle Nebenerscheinungen.

Aus den von 40 gr. frischer Schilddrüse mit 0,75% NaCl-Lösung erhaltenen Extracten wurden die jodhaltigen Eiweisskörper nach Ansäuern mit Essigsäure durch Aufkochen coagulirt. Das klare Filtrat erwies sich völlig jodfrei. — Dasselbe nahm ein

Sigmund G., 17 J. Seit dem 14. Jahr dicker Hals, der im letzten Jahr gewachsen ist. Keine Beschwerden von demselben.

Recht erhebliche, ziemlich gleichmässige und derbe Vergrösserung der ganzen Schilddrüse. Die seitlichen Lappen etwa gänseeigross, der mittlere etwas kleiner. Umfang 36 cm. Puls 80.

Nimmt vom 6. II. Mittags bis 7. II. Mittags das Filtrat als Medicin.



8. II. Nachmittags: Glaubt nicht, dass eine Aenderung eingetreten sei. Struma weder an Consistenz noch an Grösse irgendwie merklich verändert. Umfang 36 cm. Puls 76.

8., 9., 10., 11. je 1,0 gr. Thyrojodin.

12. II. Der Kropf fing nach Angabe des Pat. sofort an abzunehmen. Lappen im Allgemeinen erheblich kleiner und weicher. An einigen Stellen kommen derbe Knoten zum Vorschein. Umfang 35 cm.

Die Thyrojodinbehandlung wurde noch längere Zeit mit gutem Erfolg weiter fortgesetzt, indem auch die derben Knoten bis auf kleine Reste zurückgingen. Umfang am Schluss 32,5 cm. Keine Nebenerscheinungen.

Es lässt sich also auch auf diese Weise darthun, dass die Wirkung auf den Kropf dem Jodgehalt etwa entsprechend ist.

### VIII. Wirkung des Thyrojodins auf den Stoffwechsel.

Die Untersuchungen wurden an einem etwa 1 jährigen Hunde auf genau dieselbe Weise wie die früher beschriebenen mit der unveränderten, pulverisirten Drüsensubstanz angestellt<sup>1)</sup>.

Als nach längerem Probiren mit einer Eingabe von täglich 100 gr. Hundekuchen (aus demselben Vorrath), 500 gr. Milch (täglich von einer grösseren Zahl von Kühen bei reiner Trockenfütterung gemischt) und 300 gr. Wasser ein Stoffwechselgleichgewicht erzielt war, gestaltete sich der Versuch folgendermaassen:

Am 12. IX. 95. erhielt der Hund die 25 gr. Schilddrüse entsprechende Menge Thyrojodin, am 20 die von 30 gr. ohne Milchezucker in einem Theil der täglichen Milch. Dem Futter an diesen Tagen war etwas Holzkohle zur Abgrenzung des Fäces beigemischt.

<sup>1)</sup> Vergl. E. Roos, diese Zeitschr., Bd. XXI, S. 19.

<sup>2)</sup> Die N-Bestimmungen wurden alle nach Kjeldahl ausgeführt unter Benutzung von  $\frac{1}{4}$  Normallösungen, die NaCl-Bestimmung nach Volhard, die  $P_2O_5$  im Harn mit Ueuanlösung und Cochenille als Indicator titirt (vergl. Huppert, Analyse des Harns, 1890, S. 450). Zur Bestimmung der  $P_2O_5$  in den Fäces wurden dieselben von jeder Versuchsperiode gesammelt, getrocknet und eine gut gemischte Probe zur Bestimmung verwendet. Sie wurde mit Soda und Salpeter geschmolzen, die Schmelze in Wasser aufgenommen und mit Ammoniummolybdatlösung ausgefällt.<sup>1)</sup> Das ausgeschiedene Ammoniumphosphomolybdat wurde in Ammoniak gelöst, mit Magnesiämischung versetzt und das gebildete  $Mg(NH_4)PO_4$  in Pyrophosphat übergeführt.

Datum.	Harnmenge.	Spez. Gewicht.	N.	NaCl	P. O.	Fäces.	Einnahmen.	Gewicht.	Bemerkungen.
6. XI. 95.	540	1012	4,630	0,594	0,860	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	100 gr. Hundekuchen 500 gr. Milch 300 gr. Wasser	10210 gr.	
7. »	560	1012	4,076	0,952	0,842		»	10260 »	
8. »	540	1011	4,309	0,972	0,855		»	10360 »	
9. »	580	1012	4,242	1,160	0,821		»	10340 »	
10. »	1090	1013	4,333 pro Tag	0,926	0,819	Durchschnittlich	»	10250 »	
11. »	»	1017	4,378	1,215	0,765	pro die	»	10240 »	
12. »	450	»	»	»	»	1,596 gr. P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> .	»	10340 »	25 gr. Thyrojdin <sup>1)</sup> (= 25 gr. frischer Drüse ohne Milchzucker). Holzkohle.
13. »	630	1014	5,578	0,756	1,133		»	10230 »	Urin eiweiss- u. zuckerfrei.
14. »	610	1013	5,753	2,41	0,761		»	10080 »	Erster Kohlestuhl.
15. »	490	1018	5,779	1,078	0,698	Durchschnittlich	»	9990 »	
16. »	470	1018	5,581	1,128	0,804	pro die	»	9910 »	
17. »	430	1017	5,598	0,945	0,765	1,485 gr.	»	10100 »	
18. »	480	1015	4,947	0,960	0,811		»	10080 »	
19. »	460	1014	4,870	0,920	0,828		»	10110 »	
20. »	540	1012	4,309	0,756	0,791		»	10140 »	30 gr. Thyrojdin (= 30 gr. Schilddrüse).
21. »	570	1015	4,189	1,767	0,796		»	9980 »	
22. »	310	1021	3,776	0,837	0,631		»	9750 »	

<sup>1)</sup> Das Thyrojdin wurde jeweils Morgens 9<sup>1/2</sup> Uhr nach dem Katheterisiren vor dem gewöhnlichen Futter gegeben.



Wir sehen also das erste Mal eine ganz typische Einwirkung auf den Stoffwechsel, die Gewichtsabnahme, die Mehrausscheidung von N und NaCl, auch eine Zunahme der  $P_2O_5$ -Ausscheidung, die sich allerdings auf einen Tag beschränkt<sup>1)</sup>. Ein späterer Kontrollversuch mit 12 gr. pulverisirter, unveränderter Schafschilddrüse (= etwa 36 gr. Thyrojodin) ergab bei diesem Hunde überhaupt keine deutliche Vermehrung der  $P_2O_5$ -Ausscheidung bei geringer sonstiger Einwirkung auf den Stoffwechsel. Es scheinen desshalb bei dem Hunde in dieser Beziehung Besonderheiten zu bestehen, wie ja auch schon Dennig<sup>2)</sup> zeigte, dass verschiedene Individuen in ihrem Stoffwechsel in sehr verschiedener Intensität auf die Schilddrüsensubstanz reagiren. Das völlige Ausbleiben einer Zunahme des N im Harn nach der 2. Thyrojodindarreichung (20. XI) scheint, soweit ein einziger solcher Versuch überhaupt einen Schluss zulässt, zu zeigen, dass von einem gewissen Punkte an der Körper seinen N-Bestand erfolgreich gegen das Mittel vertheidigt, wie das schon Leichtenstern bei seinen Entfettungskuren in Bezug auf den Fett- und Wassergehalt beobachtet hat. Doch scheint das Zurückhalten des N früher zu beginnen, da unser Versuchshund beim 2. Mal noch erheblich an Gewicht abnimmt. Beim Menschen hat Treupel<sup>3)</sup> die typische Einwirkung des Thyrojodins auf den Stoffwechsel festgestellt<sup>4)</sup>.

Es ist also die Gleichheit der Wirkung des Thyrojodins und der Schilddrüsensubstanz erwiesen in Bezug auf

1. Den Kropf
2. Die Allgemeinerscheinungen
3. Das Myxoedem (Psoriasis)
4. Den Stoffwechsel.

<sup>1)</sup> Auch die von Bartelt (Dorpater Naturforschende Gesellschaft, März 1896) beim Menschen festgestellte diuretische Wirkung des Thyrojodins ist deutlich.

<sup>2)</sup> Münchner Med. Wochenschr. 1895. Nr. 20.

<sup>3)</sup> Münchner Med. Wochenschr. Nr. 6. 1896.

<sup>4)</sup> Vergl. auch die interessantesten Untersuchungen von Grawitz und Hennig über den Einfluss des Thyrojodins auf den Stoffwechsel bei Fettleibigen. (Münchner Med. Wochenschr. 1896. Nr. 14).

Damit halte ich den Beweis für zu Ende geführt, dass die therapeutische Wirksamkeit der Schilddrüsensubstanz durch ihren Gehalt an Thyrojodin bedingt ist, dass dieser Körper also das charakteristische, für den normalen Ablauf einer Reihe wichtiger Körperfunktionen unentbehrliche Produkt dieser Drüse ist, welches vermöge seiner spezifischen und intensiven Wirksamkeit als organische, dem Körper besonders adäquate Jodverbindung eine bedeutende Rolle in der Therapie zu spielen berufen zu sein scheint.