

Untersuchungen über die Schilddrüse.

Von

Dr. E. Roos,

Privatdocent und I. Assistent der med. Poliklinik.

(Aus dem chemischen Laboratorium der medicinischen Facultät in Freiburg i. B.)

Der Redaction zugegangen am 22. Juni 1899.

I. Wirksamkeit von Schilddrüsensubstanz verschiedenen Jodgehalts.

Seit der Entdeckung des Jodothyrens ist die Frage nicht zur Ruhe gekommen, ob wir in der jodhaltigen Substanz der Schilddrüse das im Sinne der Schilddrüsentherapie allein wirksame Moment vor uns haben oder ob sich in der Drüse daneben noch andere Substanzen finden, denen ebenfalls eine Wirksamkeit in dieser Richtung zukommt. Früher wurde von mir schon gezeigt,¹⁾ dass der vom Eiweiss durch Coagulation und Abfiltriren desselben befreite Theil²⁾ von wirksamen Schilddrüsenextracten, der dann völlig jodfrei auch völlig unwirksam im Sinne der Schilddrüsentherapie ist. Vor Kurzem fand Oswald,³⁾ welcher aus der Thyreoidea 2 Eiweisskörper isolirte, von denen einer jodhaltig ist und bei der Spaltung mit Säuren Jodothyren liefert, der andere aber jodfrei ist, dass nur der jodhaltigen Substanz eine Wirksamkeit auf den Stoffwechsel zukommt, während sich der andere Eiweisskörper in dieser Beziehung völlig indifferent verhält.

1) Münch. med. Wochenschr. 1896. Nr. 47.

2) Ausgangsmaterial für die Darstellung des Fränkel'schen Thyreoantitoxins und der Kocher-Drechsel'schen Körper.

3) Diese Zeitschr. Bd. XXVII, S. 14.

Seit einiger Zeit habe ich über diese Frage von einem andern Gesichtspunkte aus Versuche angestellt, indem ich die Einwirkung gleich grosser Mengen getrockneter, unveränderter Schilddrüse von verschiedenem Jodgehalt auf den Stoffwechsel desselben Thieres untersuchte. Die Feststellung des Stoffwechsellauschlags dürfte wohl neben Beobachtung der Einwirkung auf parenchymatöse Strumen der zuverlässigste Weg sein, sich über eventuell verschiedene Wirksamkeit von Schilddrüsenprodukten ein Urtheil zu bilden. Es besteht wenigstens von Seiten der einzelnen Untersucher kaum eine Meinungsverschiedenheit über die sichere Beeinflussbarkeit von Stoffwechsel und Struma durch wirksame Schilddrüsenpräparate. Auch ist dabei eine gewisse Schätzung der Stärke der Wirkung möglich. Die Schwierigkeiten aber aus der Aenderung des wechselvollen und häufig spontane Besserungen zeigenden Krankheitsbildes der Tetanie thyreoidectomirter Hunde einen sicheren Schluss auf die therapeutische Leistungsfähigkeit eines Schilddrüsenpräparates zu ziehen, sind sehr gross und die Resultate der Forscher in Folge dessen auch zum Theil widersprechend.¹⁾ Neuerdings ist es Pugliese nicht einmal gelungen, durch Behandlung mit Gesamtdrüsensubstanz, deren Darreichung schon vor der Operation begonnen wurde, von 12 entdrüsten Hunden einen einzigen zu retten.²⁾ Auch Gley betont, wie schwer es oft ist, sogar mit intravenöser Injection von Schilddrüsenensaft den

1) Gottlieb, Münch. med. Wochenschr., 1896, Nr. 15; Hildebrandt, Berl. klin. Wochenschr., 1896, Nr. 37; Baumann und Goldmann, Münch. med. Wochenschr., 1896, Nr. 47; Irsai, Münch. med. Wochenschr., 1896, Nr. 51; Stabel, Berl. klin. Wochenschr., 1897, Nr. 33, 34, 35; Gley, Revue Générale des Sciences, 1898, Nr. 1, S. 16. v. Vamossy und Vas, Münch. med. Wochenschr., 1897, Nr. 25. Die Versuche von Wormser (Pflüger's Archiv, 1897, Bd. 67) kommen wenigstens für das Jodothyryn nicht in Betracht, da er zum Theil Methoden zur Darstellung desselben verwendete, durch welche dasselbe nicht oder nur in Spuren erhalten werden kann, wie z. B. durch Extraction des aus einem Schilddrüsenextract durch Hitze und Essigsäure-coagulirten Eiweisses durch Alkohol. Vergl. loc. cit. S. 519 und Baumann, Münch. med. Wochenschr., 1896, Nr. 14.

2) Pflüger's Archiv, Bd. 72, S. 305.

Zustand der operirten Hunde günstig zu beeinflussen, und macht auf die Neigung des Krankheitszustandes zu spontaner Besserung aufmerksam.¹⁾ Vielleicht erweist sich die Katze als ein geeigneteres Object für solche Untersuchungen. Wenigstens konnte M. Lange²⁾ die tetanischen Erscheinungen derselben durch Jodothyrimjection jeweils beseitigen, oder Kaninchen, die ein mehr chronisches Krankheitsbild nach der Operation darbieten und bei denen Hofmeister mit der Substanz ebenfalls positive Resultate erzielte.³⁾ Für meine Untersuchungen, bei denen es sich aber zum Theil um die Vergleichung der Wirksamkeit verschieden stark wirksamer Präparate handelte, glaubte ich von Versuchen an entdrüsten Thieren von vornherein Abstand nehmen zu müssen.

Ich wählte deshalb den Stoffwechselversuch und beobachtete in zweiter Reihe die Einwirkung auf den parenchymatösen Kropf. Dabei konnte allerdings nicht erwartet werden, dass die Wirkung auf den Stoffwechsel etwa dem Jodgehalt der Präparate quantitativ entsprechend ausfallen würde, wie ja überhaupt die pharmakologische Wirkung einer Substanz nicht den Gewichtsmengen proportional zu wachsen pflegt. Ich glaubte aber schon etwas zur Frage beizutragen, wenn gezeigt werden konnte, dass eine gewisse Menge von Schilddrüsensubstanz mit geringem Jodgehalt schwächer wirkte, als dieselbe Menge mit erheblich stärkerem Jodgehalt, da ja kein Grund vorliegt, anzunehmen, dass sich die eventuell in der Drüse ausserdem noch vorhandenen anderen wirksamen Substanzen auch vermehren, wenn die jodhaltige Substanz zunimmt, oder dass eine sehr schwach oder gar nicht jodothyrimhaltige Drüse auch die andern hypothetischen Substanzen kaum oder nicht enthält.

Es lag mir bei diesen Untersuchungen auch daran, festzustellen, ob eine mit Jod möglichst gesättigte Schilddrüse

1) Revue Générale des Sciences, 1898, Nr. 16, S. 16.

2) Die Beziehungen der Schilddrüse zur Schwangerschaft, Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie, Bd. 40, S. 2.

3) Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 22.

unwirksam (ungiftig nach Blum) geworden ist, was eintreten müsste, wenn die Anschauung Blum's¹⁾ zutreffen würde, dass in der Schilddrüse eine Entgiftung von Toxinen durch Jod vor sich geht.

Für die Versuche stand mir ein Material von menschlichen Schilddrüsen zur Verfügung, das ich der Güte des Herrn Geh. Medicinalraths Heller in Kiel verdanke und wofür ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche. Es war dies eine grössere Anzahl von Kinderschilddrüsen aus verschiedenen Altern. Dieselben wurden in 4 Grössen sortirt und getrocknet. Das Trockengewicht betrug durchschnittlich 0,2, 0,3, 0,5 g pro Drüse bei den 3 kleinen Sorten, 3,5 g bei erheblich grösseren Drüsen, welche von Kindern nahe oder in der Pubertätszeit stammten. Die Untersuchung des Jodgehalts ergab bei den 3 kleineren Arten fast genau denselben Werth, nämlich 0,2—0,3 mg Jod für 1 g Trockensubstanz, während bei den grössten dieselbe Menge durchschnittlich 1,8 mg Jod enthielt. Mit diesem Material wurden die ersten vergleichenden Stoffwechseluntersuchungen ausgeführt. — Weiter wurden dazu Hundeschilddrüsen verwendet. Schon Baumann hatte bei einer Anzahl Hunde, welche 4 Wochen nur mit Fleisch ernährt worden waren, gefunden, dass dieselben in ihrer Schilddrüse Jod nur in Spuren oder in überhaupt nicht nachweisbaren Mengen enthielten.²⁾ Es wurde deshalb ein kräftiger, 5—6jähriger Hund von 12 kg 6 Wochen nur mit Fleisch und Wasser ernährt und dann mit Blausäure getödet. Die frisch 20,5 g, trocken 6 g wiegende Schilddrüse, welche makroskopisch sichtbare kleine Colloidkörnchen im Schnitt aufwies, enthielt aber noch 5,4 mg Jod. Dasselbe kann nicht wohl in dieser Menge mit dem Fleisch aufgenommen worden sein, sondern stammt wahrscheinlich von früher von einer andern Ernährung und wurde in Form des Colloids abgelagert. Dass das Jod sich im Colloid befindet, kann durch die neueren Untersuchungen

1) Vgl. Münch. med. Wochenschr., 1898, Nr. 8, 9, 11 u. Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 43. Congress f. Innere Medicin XVI. 1898 u. diese Zeitschr. XXVI. S. 160.

2) Diese Zeitschr. Bd. XXII. S. 14.

besonders von Oswald¹⁾ als festgestellt angesehen werden. Ein ähnliches Bild bot die Drüse eines ziemlich alten Metzgerhundes, der in der letzten Zeit wenigstens vorwiegend Fleischnahrung erhalten hatte. Die Drüse des etwa 50 Pfund schweren, ebenfalls mit Blausäure getöteten Thieres wog frisch 7,6 g, trocken 1,8 g, enthielt ebenfalls kleine Colloidkörnchen und im Ganzen 1,8 mg Jod. Dagegen wurden die Schilddrüsen einiger anderen Hunde, deren Nahrung mit Sicherheit nicht genauer festgestellt werden konnte (siehe später Tabelle, S. 55 u. 56) jodfrei gefunden und zum Theil zu den Stoffwechselversuchen benutzt. Ausserdem versuchte ich zu diesem Zweck die Schilddrüse eines kräftigen, 16 kg schweren Hundes künstlich mit Jod zu sättigen. Derselbe erhielt 6 Mal jeden zweiten Tag 1 g Kal. jodat, subcutan oder in einer kleinen Menge Milch per os ohne Verlust und dann nach jeweils 2 Tagen 3, dann 4, dann 5 g Kal. jodat. Das Thier blieb gesund, magerte aber trotz reichlicher Nahrung ab und wurde 5 Stunden nach der letzten Jodkaliumgabe durch Blausäure getötet. Die frisch 25,6, trocken 7,5 g schwere, ganz normale Drüse enthielt 26,25 mg Jod.

Die Einwirkung dieser verschieden jodhaltigen Schilddrüsensubstanzen auf den Stoffwechsel wurde wie in früheren Versuchen²⁾ untersucht, indem ein Hund mit ausreichender, täglich der gleichen Nahrung, die er immer völlig nahm, so lange gehalten wurde, bis die N-Ausscheidung und das Gewicht einigermaßen gleich blieben; dann erhielt er die auf ihre Wirksamkeit zu prüfende Substanz. Am Schlusse jeden Versuchstages (Morgens 10 Uhr), um welche Zeit der Rest des gesammelten Tagesharns und meist auch Stuhl entleert wurde, folgte die Wägung, dann die Darreichung des Futters und eventuell der Schilddrüsensubstanz in einem Theile der Milch der Tagesration aufgeschwemmt. Die eingegebene Menge Drüse betrug jeweils 5,0 g trocken.

1) loc. cit. u. diese Zeitschr., Bd. XXIII, S. 265.

2) Vgl. diese Zeitschr., Bd. XXI, S. 20 u. XXII, S. 59.

Die angestellten Versuche waren folgende:

I. Versuch mit Kinderschilddrüsen:

Tabelle I.

Datum	Harnmenge	Spec. Gewicht	N-Gehalt	Gewicht des Hundes	Einnahmen
11. XII. 98.	700	1019	9.50	12130	250 g Hundekuchen, 400 Wasser, 500 Milch.
12.	700	1017	8.84	12130	
13.	750	1017	8.95	12100	Nahrung + 5 g Kinderschilddrüsen. 1 g = 0.25 mg Jod = zusammen 1.25 mg Jod.
14.	690	1017	8.92	12000	
15.				11980	
16.	760	1016	8.45	11970	
17.	785	1015	9.06	11820	
18.	800	1015	8.70	12000	Nahrung + 5 g Kinderschilddrüsen. 1 g = 1.8 mg Jod = zusammen 9 mg Jod.
19.	750	1016	8.95	11900	
20.	755	1017	8.79	11890	
21.	705	1017	8.24	11900	
22.	810	1017	10.00	11720	
23.	735	1018	9.02	11620	
24.	530	1019	7.20	11630	
25.	665	1018	7.86	11610	
26.	580	1019	7.71	11510	
27.	640	1020	8.87	11500	

Da während des obigen Versuchs das Gewicht des Hundes langsam zurückging und nach dem durch die Schilddrüse bewirkten Verlust nicht wieder anstieg, wurde bei den folgenden Versuchen die Ration Hundekuchen auf 350 g erhöht.

II. Versuche mit Kinderschilddrüsen:

Tabelle II.

Datum	Harnmenge	Spec. Gewicht	N-Gehalt	Gewicht des Hundes	Einnahmen
5. I. 99.	580	1023	9.13	12100	350 g Hundekuchen, 500 Milch, 600 Wasser.
6.	675	1022	9.82	12120	
7.					

Datum	Harnmenge	Spec. Gewicht	N. Gehalt	Gewicht des Hundes	Einnahmen
8.	640	1023	9,43	12010	
9.	660	1023	9,74	12130	
10.	720	1020	9,09	12020	
11.	660	1021	8,77	12050	
12.	640	1021	9,15	12100	Nahrung + 5 g Kinderschilddrüsen 1 g = 0,25 mg Jod = zusammen 1,25 mg Jod.
13.	740	1021	10,25	12120	
14.	680	1020	8,52	12160	
15.	705	1021	9,69	12250	
16.				12300	
17.	650	1022	9,28	12450	
18.				12550	
19.	610	1022	9,39	12650	Nahrung + 5 g Kinderschilddrüsen 1 g = 1,8 mg Jod = zusammen 9 mg Jod.
20.	770	1020	10,42	12500	
21.	685	1021	10,11	12600	
22.	615	1025	9,60	12480	
23.	460	1024	7,51	12700	
24.	620	1022	9,09	12730	
25.	690	1020	9,22	12820	
26.	660	1020	9,01	12850	
27.				12870	
29.	680	1023	9,47	12970	
30.	670	1021	8,60	13040	Nahrung + 5 g Kinderschilddrüsen 1 g = 0,25 mg Jod = zusammen 1,25 mg Jod.
31.	730	1021	10,24	13030	
1. II. 99	620	1023	9,33	13110	
2.	625	1023	9,42	13020	
3.	660	1023	9,58	13040	
4.	625	1022	9,53	13070	Nahrung + 5 g Kinderschilddrüsen 1 g = 1,8 mg Jod = zusammen 9 mg Jod.
5.	770	1021	10,78	12930	
6.	780	1021	10,45	12900	
7.	545	1022	8,76	13030	
8.	730	1023	10,85	13050	
9.	540	1023	9,05	13070	
10.	590	1023	8,43	13270	

III. Versuche mit Hundeschilddrüsen:

Tabelle III.

Datum	Harnmenge	Spec. Gewicht	N-Gehalt	Gewicht des Hundes	Einnahmen.
17. II. 99.	590	1023	9,43	13780	350 g Hundekuchen, 500 Milch, 400 Wasser.
18.	660	1021	9,24	13800	
19.	710	1020	9,46	13910	
20.	730	1020	9,45	13930	Nahrung + 5 g Hundeschilddrüsen, jodfrei. ¹⁾
21.	650	1021	9,56	13900	
22.	660	1022	9,70	13980	Nahrung + 5 g Hundeschilddrüsen, jodfrei. ²⁾
23.	550	1022	8,56	14140	
24.	590	1024	9,60	14120	
25.	650	1021	9,05	14100	
26.	630	1023	9,15	14170	
27.	640	1021	9,00	14080	
28.	—	—	—	14190	
1. III. 99.	—	—	—	14210	
2.	630	1023	9,30	14260	
3.	660	1022	9,20	14280	
4.				14320	
5.	570	1024	9,35	14390	Nahrung + 5 g Hundeschilddrüsen, 0,2 = 0,7 mg Jod = zusammen: 17,5 mg Jod.
6.	660	1023	10,25	14300	
7.	650	1024	9,91	14220	
8.	570	1025	9,26	14300	
9.	580	1024	8,93	14360	
10.	550	1024	9,18	14550	
11.	—	—	—	14620	

Aus allen Versuchen mit menschlicher Schilddrüse geht die erheblich stärkere Einwirkung der jodreicheren Substanz auf den Stoffwechsel hervor sowohl in Bezug auf die N-Aus-

¹⁾ Die verabreichte Schilddrüsen-substanz war ein Gemisch der beiden gesund gehaltenen Hunde Nr. 22 und 27 der später folgenden Tabelle.

²⁾ Die verabreichte Substanz stammt von der wegen einer Geschwulst getöteten, sonst noch recht munteren Ulmer Dogge. (Tabelle Nr. 31.) Die Schilddrüse erwies sich bei der späteren mikroskopischen Untersuchung als carcinomatös infiltriert. Der Versuch hat deshalb keine Bedeutung und wird nur angeführt, um die Reihe nicht zu stören.

scheidung wie die Gewichtsverminderung. Die jodschwache Schilddrüsensubstanz bewirkte jeweils zwar eine Zunahme in der Ausfuhr von N, welche in allen Fällen erheblicher ist, als das Plus an N-Einnahme in Form der trockenen Schilddrüsensubstanz.¹⁾ Eine nennenswerthe Gewichtsabnahme trat aber wenigstens in Versuch II bei der reichlicheren Nahrung nicht ein. Nach Eingabe der jodreicheren Drüsen war jeweils die N-Ausscheidung stärker und länger dauernd und eine deutliche Gewichtsabnahme des Thieres festzustellen.

Bei Verfütterung der Hundeschilddrüsen erfolgte ein nennenswerther Ausschlag in Bezug auf N-Ausscheidung und Körpergewicht durch die jodfreie Drüsensubstanz nicht. Dagegen wirkte die künstlich möglichst mit Jod gesättigte Schilddrüse in derselben Menge recht erheblich auf den Stoffwechsel, sowohl in Bezug auf N-Ausscheidung wie Gewichtsabnahme.

Diese Versuche scheinen mir in genügender Weise darzuthun, dass die Wirksamkeit der Schilddrüsensubstanz auf den Stoffwechsel allein durch die organische Jodverbindung, deren wirksamen Kern das Jodothyryn bildet, bedingt ist.

Von Einzelnen wurde die Art der Wirksamkeit der Schilddrüsensubstanz resp. des Jodothyryns als toxisch (giftig) bezeichnet. Es schien dies gerechtfertigt durch die von vielen Untersuchern festgestellte Vermehrung der N-Ausscheidung durch die Substanz,²⁾ welche vermehrte Ausscheidung als der Ausdruck einer Einschmelzung von Körpereiwiss angesehen wurde. Nach den Versuchen von Schöndorff,³⁾ die sich über längere Zeit erstreckten, hat aber die Schilddrüsenfütterung zunächst keinen Einfluss auf den Eiweissstoffwechsel. Die anfängliche Steigerung der N-Ausscheidung ist nach diesem Forscher durch eine vermehrte Auslaugung von Harnstoff und

¹⁾ 5 g trockener Schilddrüsensubstanz enthalten durchschnittlich etwa 0.5 g N.

²⁾ Vergl. die Untersuchungen von Dennig, Münch. med. Wochenschrift, 1895, Nr. 17 u. 20, Bleibtreu u. Wendelstadt, Deutsche med. Wochenschr., 1895, Nr. 22, am gesunden Menschen und die schönen Versuche von F. Voit am Hunde, Zeitschr. f. Biologie, 1897, S. 116.

³⁾ Pflüger's Archiv, Bd. 63, S. 423 u. Bd. 67, S. 395.

N-haltigen Extractivstoffen aus den Geweben zu erklären, welche bei Fortsetzung der Medication bald aufhört, während die sonstige Steigerung der Oxydationsprocesse weitergeht. Erst wenn das Fett ein gewisses Minimum erreicht hat, wird auch das Eiweiss angegriffen. Die Schilddrüse steigert also die Oxydationsprocesse im Körper, welche eigenartige Stoffwechselwirkung als toxisch zu bezeichnen mir nicht entsprechend zu sein scheint.

Dieser Stoffwechselwirkung wegen nimmt Blum in der Schilddrüse toxische Substanzen an,¹⁾ und da er fand, dass wirksamer Schilddrüsenstoff durch künstliche Jodirung bei schwach alkalischer Reaction und einer Temperatur von 40 bis 50° unwirksam auf den Stoffwechsel wurde — ein Vorgang, den er dem in der Schilddrüse vor sich gehenden Jodirungsprocess als „analog“ bezeichnet — nimmt er weiter an, dass diese supponirten toxischen Substanzen, welche Eiweisscharakter zeigen, sich in der Schilddrüse mit dem Jode unsetzen und dadurch entgiftet werden.²⁾ Schon vor einiger Zeit habe ich darauf hingewiesen, dass die künstliche Jodirung von Schilddrüsensubstanz ausserhalb des Körpers und die Bildung der Jodverbindung in der Drüse im Leben durchaus verschiedene Vorgänge sein müssen.³⁾ Die obigen Stoffwechselversuche geben dafür einen Beweis. Da die während des Lebens so weit als möglich durch Zufuhr von Jodkalium jodirte Schilddrüse unseres Hundes recht wirksam war (toxisch nach Blum), kann die von demselben angenommene Entgiftung von Toxinen durch Jod nicht wohl stattgefunden haben, da dieselben durch das so reichlich zugeführte Jod wohl völlig hätten entgiftet werden müssen. Der Einwand, dass die Thyreoiden unseres Hundes mit Jod nicht gesättigt war, erledigt sich wohl damit, dass dem Thiere in 18 Tagen 20 g Jodkalium zugeführt wurden und der Hund getötet wurde, als er direkt unter der

1) Siehe auch die Respirationsversuche von Magnus Levy, Berl. klin. Wochenschr., 1895, Nr. 30. Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 31; Nehring u. Thiele, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XXX, 1896.

2) loc. cit.

3) Diese Zeitschr., Bd. XXV, S. 242.

Wirkung einer grossen Dosis Jodkalium sich befand (5 Stunden nach Einnahme von 5 g). Es stand deshalb jedenfalls der Schilddrüse so viel Jod zur Verfügung, als Neigung aufzunehmen vorhanden war.

Unsere Versuche, in denen sich die jodfreie Schilddrüse als unwirksam erwies, möglichst jodreich gemachte aber als wirksam, scheinen mir eher zu zeigen, dass die Wirksamkeit der Drüsen mit der Bildung der Jodsubstanz erst beginnt. Dass die Wirkung bei steigendem Jodgehalt wächst, ergaben die Versuche mit der menschlichen Drüsensubstanz. Als nothwendige Folge der Blumischen Hypothese müsste aber gerade das Gegentheil eintreten, jodfreie Schilddrüse, in der eine Entgiftung durch Jod nicht wohl stattgefunden haben kann, müsste am wirksamsten (giftigsten) sein, und die Wirksamkeit mit wachsendem Jodgehalt eher abnehmen, um bei maximalem völlig zu verschwinden.

Versuche am Kropf.

Bei der Untersuchung der Wirksamkeit von Schilddrüsen verschiedenen Jodgehalts auf den parenchymatösen Kropf ergaben sich Resultate, die denen bei den Stoffwechselversuchen erhaltenen völlig entsprachen. Es wurde auch hier eine mit dem Jodgehalt wachsende Wirksamkeit gefunden, während Schilddrüsen-substanz, in der dieses Element nicht nachweisbar war,¹⁾ gar keine oder kaum angedeutete Wirkung ausübte. Sobald aber auch nur sehr geringe Mengen bestimmbarer Jodsubstanz sich in der verabreichten Drüse fanden, war die Wirkung sofort deutlich (Fall 4). Dass Schilddrüse, in der Jod chemisch sich nicht nachweisen liess, nicht absolut unwirksam war, erklärt sich ungezwungen daraus, dass die Schilddrüse ein feineres Reagens auf die Jodsubstanz ist, als die chemische Reaction, während der Stoffwechsel durch solche minimale Spuren, anscheinend noch nicht merklich beeinflusst wird. So wurde von Miculicz gefunden, dass bei Eingabe grösserer Mengen von Thymus sich

¹⁾ Es wurden zuerst 0,5 g und, wenn sich kein J nachweisen liess, 1,0 g Trockensubstanz zur Bestimmung verwendet.

3. VI.: Zwei Mal täglich 0,5 g trockene Schilddrüsensubstanz à 0,15 mg Jod.

4. VI.: Zwei Mal täglich 0,5 g trockene Schilddrüsensubstanz à 0,15 mg Jod.

5. VI.: Beiderseits deutliche Abnahme der Lappen, was auch Patientin zugibt. Besonders hat sich der rechte Lappen verkleinert, und die früher eingehüllte, haselnussgrosse Cyste ist zu einem grossen Theile frei abtastbar. Der linke Lappen ebenfalls kleiner und die jetzt fast den ganzen Lappen einnehmende Cyste sehr deutlich. Umfang oben 34,5 cm., unten 36,5 cm.

Weiterbehandlung mit Jodothyridin, täglich 1,0 g, und später Unguent. Kal. jodat

3. K. August, 17^{1/2} Jahre, bemerkt seit einigen Monaten eine Schwellung am Hals, die in der letzten Zeit langsam zugenommen hat. Bei Treppensteigen und Laufen manchmal Engigkeit.

Rechter, Mittel- und linker Lappen ziemlich erheblich diffus vergrössert. Die Schwellung ist mässig derb, im Mittellappen eine undeutlich abgrenzbare, etwa haselnussgrosse Cyste. Die Vortreibungen sind beiderseits etwa so gross, wie ein in der Längsachse halbirtes Gänselein, nicht scharf begrenzt. Umfang 36,5 cm.

5. VI.: Zwei Mal täglich 0,5 g trockene jodfreie Schilddrüsensubstanz.

6. VI.: Zwei Mal täglich 0,5 g trockene jodfreie Schilddrüsensubstanz. Abends: Keine deutliche Aenderung der Struma.

7. VI.: Zwei Mal täglich 0,5 g trockene jodfreie Schilddrüsensubstanz.

8. VI.: Zwei Mal täglich 0,5 g trockene jodfreie Schilddrüsensubstanz.

9. VI.: Struma vielleicht etwas weicher und flacher, aber jedenfalls in sehr geringem Grade. Der intelligente Patient selbst ist sehr im Zweifel, ob eine Einwirkung zu bemerken ist. Umfang 36,5–36,0 cm.

9. VI.: Zwei Mal täglich 0,5 g trockene Schilddrüsensubstanz à 0,15 mg Jod.

10. VI.: Zwei Mal täglich 0,5 g trockene Schilddrüsensubstanz à 0,15 mg Jod.

11. VI.: Ein Mal täglich 0,5 g. Mittags Untersuchung: Patient kommt mit dem Bemerkten, dass sich jetzt der Hals zum ersten Male verkleinert habe. Die Vortreibungen sind auch erheblich flacher, die Lappen kleiner und weicher zu fühlen. Im Mittellappen grenzt sich die Cyste besser ab. Umfang 34,5 cm.

11. VI.: Abends ein Mal 0,5 g à 0,15 mg Jod.

12. VI.: 2 Mal täglich 0,5 g à 0,15 mg Jod.

13. VI.: Noch weiterer Rückgang deutlich. Seitenlappen nur noch im unteren Theile zu fühlen und sehr flach. Im Mittellappen an Stelle

der einen Cyste zwei kirschkern-grosse kleinere abzugrenzen. Umfang schwach 34.5 cm.

Weitere Behandlung mit Unguent. Kal. jodat.

4. H. Fritz, 9^{1/2} Jahre, bemerkt seit einigen Monaten einen dicken Hals, der langsam zunimmt.

Rechter Lappen daumendick (Cyste?, linker Lappen diffus parenchymatös vergrössert, etwa halb so gross wie rechter. Auch Mittellappen vorgetrieben und ziemlich derb. Umfang 29.5 cm.

5. VI.: Zwei Mal täglich 0.5 g trockene Schilddrüsensubstanz à 0.04 mg Jod.

6. VI.: Zwei Mal täglich 0.5 g trockene Schilddrüsensubstanz à 0.04 mg Jod.

7. VI.: Mittags: Struma deutlich kleiner geworden, was auch der Junge selbst bemerkt. Die Drüse ist etwa um ein Drittel zurückgegangen, aber noch deutlich in ihrem ganzen Umfang abzutasten. Rechter Lappen etwa noch fingerdick, der linke etwas dünner. Mittellappen noch erheblich vorgetrieben. Umfang schwach 29 cm.

7. VI.: Abends: 0.5 g Schilddrüsensubstanz à 0.4 mg Jod.

8. VI.: Zwei Mal täglich 0.5 g Schilddrüsensubstanz à 0.4 mg Jod.

9. VI.: Sehr erhebliche Verkleinerung der ganzen Drüse gegenüber dem letzten Mal. Vortreibung links kaum mehr zu sehen und der Lappen kaum zu fühlen. Vortreibung auch rechts geringer. Dasselbst an Stelle des Lappens eine längliche, kleinfingerdicke, derbe Cyste. Umfang schwach 28 cm.

Weiterbehandlung mit Unguent. Kal. jodat.

Aus diesen Untersuchungen und den bei Beobachtung des Stoffwechsels gemachten Erfahrungen geht unzweifelhaft hervor, dass die Wirksamkeit der Schilddrüse durch den Gehalt an organischer Jodsubstanz (Jodothyrim) bedingt ist, dass die Wirksamkeit grösser ist, wenn die Drüse mehr Jodsubstanz enthält und so gut wie ganz fehlt, wenn diese nicht mehr nachgewiesen werden kann.

Es würde nun noch übrig bleiben, diese Untersuchungen auch auf das Myxoedem auszudehnen, was mir hier aus Mangel an solchen Krankheitsfällen leider unmöglich ist.

II. Ueber den Jodgehalt der Schilddrüsen von Thieren.

Schon von Baumann wurde neben einer grossen Reihe menschlicher Schilddrüsen auch eine Anzahl Thierschilddrüsen

auf ihren Jodgehalt untersucht. Es fand sich ein solcher beim Hammel, Rind, Pferd regelmässig und meist von erheblicher Grösse, bei den untersuchten Schweinen war derselbe viel geringer oder kaum nachweisbar. Hunde zeigten ein schwankendes Verhalten je nach der Ernährung. Nach Fleischnahrung waren nur Spuren von Jod oder überhaupt kein solches vorhanden: bei Verabreichung von Hundekuchen, welcher einen Zusatz von Zuckerrüben enthält, fanden sich jeweils deutliche Mengen, erheblichere nach Fütterung mit Stockfisch und Thymus, welche nachweisbar jodhaltig sind.¹⁾ Daraus ging schon der grosse Einfluss der Nahrung auf den Jodgehalt der Schilddrüsen hervor. Es schien mir nun wünschenswerth, diese Untersuchungen auf möglichst viele Thiere von verschiedener Ernährungsart auszudehnen. Die Jodbestimmungen wurden, wie früher beschrieben,²⁾ auf colorimetrischem Wege unter Verwendung von Nickeltigel mit möglichst geringem Glühen und möglichst wenig Salpeter ausgeführt. Das verwendete Chloroform betrug bei jodarmen Drüsen 5 ccm. Wenn die Substanz ausreichte, wurden immer Kontrollbestimmungen ausgeführt.

Die in Tabelle IV (Seite 55-56) aufgeführten Thiere konnten in die Untersuchungen einbezogen werden.

Auch hier zeigen die Thiere derselben Ernährungsart ein ähnliches Verhalten in Bezug auf den Jodgehalt ihrer Schilddrüsen. Bei den fast reinen Fleischfressern (Fuchs, Marder, Iltis, Wildkatze) lässt sich mit wenigen Ausnahmen mit unserer Methode Jod überhaupt nicht nachweisen, während die Grasfresser (Rehe) regelmässig einen besonders auch in Anbetracht ihrer relativ kleinen Drüsen³⁾ nicht unbeträchtlichen Jodvorrath ebenso wie Schafe, Rinder und Pferde zeigen. Bei den Hasen ergab die Untersuchung zum Theil auffallend kleine Werthe, ziemlich hohe dagegen der Dachsh. Bei den Omnivoren Hund

1) Baumann, Diese Zeitschr., Bd. XXI, S. 492 und Bd. XXII, S. 14 u. 17.

2) Baumann und Roos, Diese Zeitschr., Bd. XXI, S. 489. Oswald, Diese Zeitschr., Bd. XXIII, S. 275.

3) Vergl. die Schilddrüsen Gewichte mit denen der viel kleineren Raubthiere in der Tabelle.

Tabelle IV. Thierschilddrüsen.

	Gewicht der Drüsen in Gramm		Jodgehalt der Drüsen in Milligramm
	frisch	trocken	
1. Fuchs, grosses Thier	1.7	0.4	Kein Jod.
2. Fuchs, mittelgross	2.0	0.5	Kein Jod
3. Fuchs, klein	0.85	0.25	Kein Jod
4. Steinmarder, starkes Thier	0.8	0.2	Kein Jod
5. Steinmarder, ziemlich starkes Thier	0.7	0.2	Kein Jod
6. Steinmarder, mittelgross	0.9	0.2	0.4
7. Steinmarder	0.6	0.15	Kein Jod
8. Baummarder, mittelgross	0.2	0.05	Spur Jod = etwa 0.05
9. Baummarder, mittelgross	—	0.05	Kein Jod
10. Iltis	0.2	0.05	Kein Jod
11. Echte Wildkatze, starkes Thier . .	1.0	0.25	Kein Jod
12. Hauskatze, mittelgross	0.2	0.05	Kein Jod
13. Hauskatze, starkes Thier	1.7	0.4	Kein Jod
14. Hauskatze, klein	0.3	0.1	0.07
15. Hauskatze	0.4	0.1	Spur Jod
16. Hauskatze	0.8	0.2	Spur Jod
17. Hauskatze	0.6	0.15	Kein Jod
18. Hauskatze	0.9	0.2	0.1
19. Hauskatze, hochträchtig	1.7	0.35	Kein Jod
20. Kater, starkes Thier	1.8	0.35	Spur Jod
21. Hund, 6 Wochen vor Tödtung nur Fleischnahrung und Wasser . . .	20.5	6.0	5.4
22. Hund, etwa 2jähr., 40 Pfund schwer, gesund getödtet, Nahrung sehr wahrscheinlich gemischt	15.5	2.6	Kein Jod
23. Hund, alt, etwa 50 Pfund schwer, gesund getödtet, Metzgerhund . .	7.6	1.8	1.8
24. Hund, grosser Bernhardiner, kurz fieberhaft krank, deshalb getödtet	10.0	2.7	1.35
25. Hund, Spitz, etwa 10 Pfund schwer, kurz fieberhaft krank, getödtet. .	1.5	0.5	0.6
26. Hund, Schäferhund, etwa 30 Pfund schwer, gesund getödtet	18.0	5.0	4.16

	Gewicht der Drüsen in Gramm		Jodgehalt der Drüsen in Milligramm
	frisch	trocken	
27. Hund, etwa 15 Pfund schwer, gesund getödtet	15.5	2.7	Kein Jod
28. Hund, Dachshund, ziemlich alt, Augenentzündung, getödtet	6.0	1.2	Kein Jod
29. Hund, 32 Pfund schwer, mit Jodkalium behandelt (s. vorigen Abschnitt)	25.6	7.5	26.25
30. Hund, Fox, jung, 10 Pfund schwer, fieberhaft krank, getödtet	0.85	0.2	0.05
31. Hund, sehr grosse Elmer Dogge, wegen Carcinom getödtet	66.0	10.6	Kein Jod
32. Dachs, etwa 25 Pfund schwer	1.1	0.3	1.1
33. Dachs, etwa 20 Pfund schwer	0.6	0.15	0.2
34. Dachs, etwa 15 Pfund schwer	0.6	0.15	0.35
35. Reh, jung	0.9	0.2	0.35
36. Reh	1.7	0.5	0.6
37. Reh, Schilddrüse sehr stark fettig durchwachsen, blass	0.9	0.4	schwach 0.1
38. Rehbock, 37 Pfund schwer	1.3	0.4	0.9
39. Reh, etwa 30 Pfund schwer	1.6	0.45	0.8
40. Rehbock, 34 Pfund schwer	2.0	0.5	1.3
41. Reh, 30 Pfund schwer	0.9	0.25	0.6
42. Feldhase	0.2	0.07	Kein Jod nachweisbar
43. Feldhase, Drüsen zweier Thiere zus.	0.25	0.1	Kein Jod nachweisbar
44. Feldhase, Drüsen v. 4 Thieren zus.	0.9	0.3	0.05
45. Feldhase, Drüsen v. 7 Thieren zus.	2.0	0.6	0.35
46. Schwein	37.0	7.4	0.59
47. Schwein	30.5	7.5	2.25
48. Schwein	29.0	6.0	Kein Jod
49. Schwein	27.5	5.7	Kein Jod
50. Schwein	22.0	4.7	Kein Jod
51. Schwein	8.5	2.3	1.84
52. Schwein 1)	23.0	4.9	1.47

1) Mit diesen so sehr wechselnden Jodbefunden beim Schwein steht auch die Beobachtung Dr. Aufrechts (Pharm. Ztg. 42. Jahrg. Nr. 67) im Einklang, der eine Reihe Thyreoidin-Tabletten des Handels, von verschiedener Provenienz — bisweilen werden zur Darstellung derselben auch Schweinsschilddrüsen benutzt — analysirte und neben anderen Ungleichheiten der Zusammensetzung auch einen sehr verschiedenen Jodgehalt fand, ja denselben in 2 Fällen ganz vermisste.

und Schwein wechselt der Befund sehr. Während sich dieses Element bei manchen überhaupt nicht nachweisen lässt, findet sich bei andern ziemlich viel davon. Dagegen besitzen die viel weniger omnivoren Hauskatzen durchweg einen äusserst geringen Jodvorrath. Die Art der Ernährung liess sich bei den untersuchten Thieren dieser Art nicht genauer feststellen. Dass der oben schon erwähnte Hund,¹⁾ welcher 6 Wochen nur mit Fleisch ernährt wurde, 5,4 mg Jod in seiner Schilddrüse hatte, ist nicht weiter auffallend. Dasselbe stammte offenbar aus einer früheren Zeit mit anderer Ernährung — die Drüse enthielt reichlich feinkörniges, hartes Colloid — und wurde während der Zeit der Fleischnahrung wenig oder nicht angegriffen. Für diese Anschauung spricht ein weiterer Versuch. Der zu den obigen Stoffwechseluntersuchungen benutzte Hund, der in der Zeit von Anfang December bis Mitte März öfters jodhaltige Schilddrüsensubstanz einbekam, wurde nach Abschluss der Versuche 10 Wochen lang ausschliesslich mit Fleisch und Wasser ernährt und dann getödtet. Die frisch 12,5, trocken 3,8 g schwere Schilddrüse enthielt 11,4 mg Jod.

Jedenfalls geht aus diesen Untersuchungen (s. Tabelle und die oben erwähnten Befunde Baumann's) ein durchgreifender Unterschied im Jodvorrath der Schilddrüsen von Fleisch- und Grasfressern hervor. Die Menge des Jods in der Drüse ist in erster Reihe von der Zufuhr dieses Elements abhängig, wie auch aus den grossen Ansammlungen bei künstlicher Eingabe ersichtlich ist. Sieht man von den im Inlande als Nahrung kaum in Betracht kommenden Seethieren ab, so wird die Hauptmenge des Jods mit den Pflanzen eingenommen, in deren Asche das Element schon vielfach nachgewiesen wurde. Ob nennenswerthe Spuren mit dem Trinkwasser in den Körper gelangen, ist zweifelhaft.²⁾ Die Fleischfresser nehmen in ihrer Nahrung, wenn sich nicht gerade eine jodhaltige Schilddrüse darunter befindet, gewiss viel weniger auf, als die Grasfresser. Ob bei den ersteren aber die aufgenommene Menge so klein ist, dass

1) S. 43.

2) Vergl. Graham Otto, V. Aufl. 1878, I. S. 422 u. fllg. und Baumann, Münch. Med. Wochenschrift 1896, Nr. 14.

sich ein nachweisbares Depot nicht bilden kann, oder ob bei den Fleischfressern etwa ein relativ stärkerer Verbrauch von Jodsubstanz stattfindet, darüber fehlen einstweilen alle Anhaltspunkte.

Bisher wurde ein diesbezüglicher Versuch angestellt, bei dem allerdings nicht viel Aussicht auf ein positives Resultat vorhanden war, der aber meiner Ansicht nach immerhin ausgeführt werden musste. Es wurde nämlich versucht, ob sich im Harn eines Hundes bei Fleischnahrung vielleicht ebensoviel oder mehr Jod als bei vorwiegend vegetabilischer Kost nachweisen liesse. Die Aussicht, ein positives Resultat zu erhalten, war schon deshalb nicht gross, weil bei den Bestimmungen grössere Mengen organischen Harnrückstandes geschmolzen werden mussten und bei der dabei unvermeidlichen Hitzeentwicklung die jedenfalls sehr geringen Quantitäten Jod leicht flüchtig werden konnten. Zum Zwecke des Versuchs wurden jeweils 5 Liter Harn, der das eine Mal bei reiner Fleischnahrung gesammelt wurde, das andere Mal von einer Ernährungsperiode mit Hundekuchen, welche reichlich vegetabilische Zusätze haben, stammte, unter Zusatz von Na_2CO_3 eingedampft und der Rückstand mit Alkohol ausgezogen. In dem in Alkohol unlöslichen Theil fand sich beiderseits kein Jod. Dann wurden die Alkoholextracte eingedampft und die Rückstände in wenig warmem Wasser gelöst, so dass nach einigem Stehen Harnstoff auskrystallisirte. So wurde die Menge der zu schmelzenden organischen Substanz möglichst verringert. Die Mutterlauge wurde nun in erster Reihe auf Jodsatz mit Schwefelsäure und Natriumnitrit mit negativem oder jedenfalls sehr zweifelhaftem Erfolge untersucht, da andere färbende Substanzen ebenfalls in das Chloroform übergangen. Dann wurde ein grösserer Theil der Mutterlauge eingedampft und durch Schmelzen im Nickeltigel mit Natronhydrat und Salpeter colorimetrisch auf organisches Jod untersucht. Es wurde nur bei dem von der Hundekuchenfütterung stammenden Harn eine zweifelhafte Spur von Jod gefunden. Da an die Möglichkeit gedacht wurde, dass die beim Ansäuern des wässerigen Auszugs der Schmelze in ziemlicher Menge sich bildende salpetrige Säure die Farbenreaction stören könnte, wurde in anderen Portionen die Lösung der Schmelze mit Silbernitrat versetzt, nach Ansäuern abfiltrirt, die Silbersalze mit Na_2CO_3 kurz geglüht und in dem wässerigen Auszug der Schmelze das Jod colorimetrisch nachzuweisen gesucht, was auch hier mit Sicherheit nicht gelang. Doch ist es immerhin möglich, dass beim Schmelzen der ziemlich grossen organischen Massen die geringen Mengen von Jod verloren gingen.

Ein principieller Unterschied zwischen Raubthier- und Grasfresserschilddrüse besteht aber offenbar nicht, da die Drüsen

der ersteren das Jod, wenn es dargeboten wird, ebenfalls auf-sammeln und den typisch wirksamen organischen Jodcomplex bilden. 1) Für eine durchaus genügende Erklärung der Entstehung dieser eigenartigen Jodverbindung in der Schilddrüse und ihrer Bedeutung für die Lebewesen liegt noch nicht genügend that-sächliches Material vor. Die Aufsammlung des Jods in dem Organ als einen mehr zufälligen Process zu betrachten, der für den Körper von keiner grösseren Bedeutung ist, wie anscheinend die Aufspeicherung mancher Metalle in der Leber, scheint mir aus dem Grunde keine befriedigende Auffassung, weil es dann ganz unverständlich wäre, warum die Schilddrüse aus dem aufgenommenen Jod den auf den Stoffwechsel und das Myxoedem so sehr wirksamen Jodothyrimcomplex bildet, während es doch sonst natürlicher erschiene, dasselbe etwa in Form einer viel neutraleren Jodeiweissverbindung abzulagern, wie sie ausserhalb des Körpers durch Einwirkung von Jod auf Eiweiss entstehen. Die plausibelste Erklärung scheint mir immer noch die zu sein, anzunehmen, dass die in der Schilddrüse gebildete Jodsubstanz vom Körper unter gewissen, bisher nicht näher bekannten Umständen für den richtigen Ablauf mancher Stoffwechselforgänge gebraucht wird.

1) S. Stoffwechselfersuch mit Schilddrüsen-substanz vom Hunde.