

## Zur Kenntniss des Thyreoglobulins.

Von

Dr. med. et phil. **A. Oswald**, Privatdocent.

(Aus dem chemischen Laboratorium der medicinischen Klinik in Zürich.)

(Der Redaction zugegangen am 16. Januar 1901.)

Wie ich in einer früheren, in dieser Zeitschrift veröffentlichten Abhandlung<sup>1)</sup> gezeigt habe, lassen sich aus der Schilddrüse zwei Eiweisskörper gewinnen, deren einer jodhaltig, der andere dagegen jodfrei, dafür aber phosphorhaltig ist. Der jodhaltige Körper, der die äusseren Eigenschaften eines Globulins trägt und deshalb Thyreoglobulin bezeichnet wurde, ist der Träger der specifischen Wirksamkeit der Schilddrüse. Dem Organismus einverleibt, bewirkt er eine Mehrausscheidung der stickstoffhaltigen Stoffe durch die Niere, beim Myxödemkranken bringt er die pathologischen Zustände zum Schwinden, und wie erst kürzlich E. von Cyon und ich beim Hunde und Kaninchen nachgewiesen haben,<sup>2)</sup> besitzt er auch die eigenartige Wirkung des Jodothyrens auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz.

Das Thyreoglobulin enthält sämmtliches in der Schilddrüse vorkommende Jod in organischer Bindung, und aus ihm lässt sich durch Spaltung der jodhaltige Complex gewinnen, den Baumann als Jodothyren bezeichnet hat.

Meine Versuche hatte ich an Schilddrüsen von Schweinen ausgeführt. Der Körper, den ich aus diesen Drüsen erhalten hatte, besass stets, selbst nach zwei verschiedenen Methoden dargestellt, die gleiche Zusammensetzung. Daraus durfte ent-

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXVII, S. 15. 1899.

2) Pflüger's Archiv f. die gesammte Physiol., Bd. 83, S. 199.

nommen werden, dass das Thyreoglobulin ein charakteristisches physiologisches Produkt der Thyreoidea darstelle.

Die Feststellung, dass das aus Schilddrüsen anderer Thierarten gewonnene Thyreoglobulin die gleiche Zusammensetzung oder wenigstens bei einer und derselben Species stets dieselbe procentarische Zusammensetzung besitze, war im höchsten Maasse geeignet, diese Anschauung zu bekräftigen. Sie war daher für die Beurtheilung der Function der Schilddrüse von grösster Bedeutung. Ich habe es demzufolge unternommen, meine Untersuchungen auch auf die Thyreoidea anderer Thiergattungen und auf die des Menschen auszudehnen.

Schilddrüsen konnte ich in genügender Menge nur vom Schaf, Rind und Kalb erhalten, dafür war ich aber in der Lage, mir vom Menschen, ausser normalen Drüsen auch ausgesprochene Strumen in reichlicher Menge zu verschaffen. Die Untersuchung dieser letzteren schien mir ganz besonders geeignet, unter Umständen neue Anhaltspunkte zum Verständniss des Kropfes zu liefern. Es war von besonderer Wichtigkeit, zu erfahren, wie sich das in pathologisch veränderten Drüsen vorhandene Thyreoglobulin zu dem der normalen Drüsen verhält.

Ich habe früher gezeigt,<sup>1)</sup> dass die colloidreichen Strumen, im Vergleich zur normalen Thyreoidea, viel mehr Jod enthalten, ferner, dass ein gewisser Parallelismus zwischen dem Colloidreichthum und dem Jodgehalt der Drüsen besteht. Das Colloid erwies sich seinerseits als der Hauptmenge nach aus Thyreoglobulin bestehend. Es blieb daher noch übrig, zu ermitteln, ob das Thyreoglobulin der normalen Drüsen eine andere Zusammensetzung habe, als das der Strumen, oder ob dieselbe in beiden Fällen die gleiche sei, der höhere Jodgehalt der Strumen also bloss auf dem Vorhandensein einer grösseren Menge von Thyreoglobulin beruhe.

Das Thyreoglobulin wurde aus den Schilddrüsen nach dem früher schon geschilderten Verfahren<sup>2)</sup> durch Halbsättigung

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXIII, S. 265, 1897.

<sup>2)</sup> *ibid.*, Bd. XXVII, S. 27.

des wässerigen Drüsenextractes mit Ammoniumsulfat gewonnen. Der Niederschlag wurde zum Zwecke der Reinigung verschiedene Male in Wasser gelöst und mit Ammoniumsulfat wieder ausgefällt. Zum Schluss wurde aus der wässerigen Lösung der Eiweisskörper entweder direkt mit Essigsäure gefällt und die Fällung auf dem Filter mit schwach angesäuertem Wasser salzfrei gewaschen; oder die wässerige Lösung wurde durch Dialyse salzfrei gemacht und der Eiweisskörper mit der vierfachen Menge Alkohol von 90% gefällt.

Der Niederschlag stellte in beiden Fällen schneeweisse Flocken dar.

Die aus den Drüsen der verschiedenen Thierspecies und des Menschen erhaltenen Produkte besaßen die gleichen chemischen und physikalischen Eigenschaften, welche mit den schon früher geschilderten<sup>1)</sup> übereinstimmten.

Die Coagulationstemperatur betrug beim Thyreoglobulin des Hammels, Ochsen und Kalbes in einer 10% Magnesiumsulfat enthaltenden Lösung 67° C.; beim Schwein hatte ich unter denselben Bedingungen 65° bis 66° C. gefunden. Auch die Zusammensetzung war die gleiche: bloss der Jodgehalt war bei den verschiedenen Thyreoglobulinen Schwankungen unterworfen, auf die wir alsbald zu sprechen kommen werden.

Die Präparate wurden zuerst bei 80°, dann bei 110° und 120° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet und der Elementaranalyse unterzogen.

Es wurden von den verschiedenen Thierspecies mehrere Präparate angefertigt, da es mir besonders darauf ankam, festzustellen, ob etwa bei derselben Thiergattung Schwankungen in der Zusammensetzung, vorzugsweise im Jodgehalt, vorkämen.

Bevor ich die Resultate der Analysen mittheile, muss ich noch Einiges über das zur Bestimmung des Jods angewendete Verfahren erwähnen.

Anfänglich hatte ich, wie auch schon früher, das Jod entweder nach Carius oder durch Schmelzen im Nickeltiegel in Gegenwart von überschüssigem Aetznatron, Aufnehmen der

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXVI. S. 28.

Schmelze in Wasser, Fällern aus der mit Salpetersäure angesäuerten Lösung mit Silbernitrat und Wägen des Silberniederschlags bestimmt. Es fiel mir jedoch im Verlauf der Untersuchungen auf, dass der erhaltene Silberniederschlag nicht immer das gelbe Aussehen des Jodsilbers hatte, sondern nach kurzer Zeit schmutzig grau wurde. Der Verdacht auf das Vorhandensein von Chlorsilber war somit gegeben. In der That wird nach diesem Verfahren, falls in der Asche des Eiweisskörpers Chlor vorhanden ist, dasselbe mitgefällt und dadurch ein zu hoher Jodgehalt vorgetäuscht.

Meine früheren Angaben über den Jodgehalt des Thyreoglobulins des Schweines,<sup>1)</sup> zu dessen Bestimmung ich mich der Fällung mit Silber bedient hatte, müssen daher auch, wie wir gleich sehen werden, dementsprechend richtig gestellt werden.

In der Folge habe ich das Jod mit Hülfe einer von Fresenius<sup>2)</sup> empfohlenen Methode bestimmt, welche die vollständige Trennung des Jods vom Chlor ermöglicht. Ich bin dabei folgendermaassen vorgegangen:

Das Thyreoglobulin wird im Nickeltiegel, in Gegenwart von Wasser, mit reinem Aetznatron über freier Flamme so lange erhitzt, bis die Lösung eingedampft ist: darauf Salpeter zugefügt und vollständig verascht. Alsdann wird die erkaltete Schmelze in Wasser aufgenommen, die Lösung in eine Flasche mit eingeriebenem Glasstopfen filtrirt, dazu etwa 10 ccm. Schwefelkohlenstoff gefügt und darauf mit Schwefelsäure, in welche salpetrige Säure eingeleitet worden ist, angesäuert. Dann wird genau nach Fresenius' Vorschrift mit gereinigtem Schwefelkohlenstoff ausgeschüttelt und letzterer wiederholt mit Wasser gewaschen. (Vergl. Fresenius loc. cit.). Zu dem in Schwefelkohlenstoff gelösten Jod werden 30 ccm. einer 0,5<sup>o</sup> igen Auflösung von doppeltkohlensaurem Natron

<sup>1)</sup> Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chemie, B. XXVII und ferner betreffs des Jodgehalts des Thyreoglobulins des Hammels, des Ochsen und des Menschen: Verhandlg. der Gesell. deutsch. Naturf. und Aerzte, 71. Versammlung, 1899, II. Theil, II. Hälfte, S. 491.

<sup>2)</sup> Anleitg. z. quant. chem. Analyse, 6. Aufl., Bd. I, S. 482.

gebracht und aus einer Burette, unter geeignetem Umschütteln, so lange von einer sehr verdünnten Lösung von unterschwefeligsauerm Natron, deren Titer mit Hülfe einer Jodkaliumlösung von bekanntem Gehalt vorher festgestellt worden ist, zufließen gelassen, bis der Schwefelkohlenstoff eben vollständig entfärbt ist. Aus der Menge der verbrauchten Cubikcentimeter lässt sich der Jodgehalt berechnen.

Diese ausgezeichnete Methode, welche übrigens den Vortheil hat, wenig Zeit zu fordern, liefert, wie ich mich mit Hülfe von Präparaten von bekanntem Jodgehalt überzeugt habe, ganz genaue Resultate.

Noch einfacher und ebenso genau, falls es sich um die Bestimmung kleiner Mengen Jod handelt, ist das colorimetrische Verfahren nach Rabourdin, dessen ich mich früher schon bedient hatte, von welchem ich aber eine Zeit lang abgekommen war, um den mit Unrecht gegen dieses Verfahren erhobenen Einwänden zu entgehen. Nachdem ich mich aber wiederum überzeugt hatte, dass durch diese einfache Methode die gleichen Resultate erhalten werden, wie mit dem soeben geschilderten Verfahren, so habe ich dieselbe wieder in Anwendung gebracht.

Uebrigens lassen sich auch diese beiden Methoden mit Leichtigkeit vereinigen. Es genügt dazu, anstatt Chloroform eine abgemessene Menge Schwefelkohlenstoff zu verwenden und den Jodgehalt zuerst colorimetrisch und nachher mittelst der Natriumthiosulfatlösung zu bestimmen.

Um mit dem colorimetrischen Verfahren genaue Resultate zu erzielen, ist es erforderlich, dass im Verhältniss zu der zu bestimmenden Jodmenge nicht zu wenig Schwefelkohlenstoff verwendet wird, da sonst die intensive Färbung der Lösung feinere Unterschiede wahrzunehmen nicht mehr gestattet. Es dürfen höchstens 0,8 mg Jod auf 10 ccm. Schwefelkohlenstoff kommen: bei grösseren Mengen Jod soll deshalb entsprechend mehr Schwefelkohlenstoff gebraucht werden.

Chlor wurde in der Art bestimmt, dass dessen Menge berechnet wurde aus dem mit Hülfe einer der beiden ange-

gegebenen Methoden gefundenen Jodgehalt und der durch Fällen mit Silbernitrat erhaltenen gesammten Halogenmenge.

Das Chlor wurde aber auch direkt neben Jod bestimmt, indem der nach dem Veraschen mit Aetznatron und Salpeter auf Zusatz von Silbernitrat erhaltene Halogensilberniederschlag mit einem Gemenge von 7 Theilen Wasser, 1 Theil concentrirtem Ammoniak und 1 Theil Alkohol<sup>1)</sup> in der Kälte digerirt wurde. Das unlösliche Jodsilber wurde alsdann abfiltrirt, mit demselben Gemenge ausgewaschen, getrocknet und gewogen. Aus dem Filtrat und Waschwasser wurde das in Lösung gegangene Chlorsilber durch Ansäuern mit Salpetersäure wieder ausgefällt und in der üblichen Weise zur Wägung gebracht.

Ich lasse nunmehr die analytischen Daten folgen:

### Thyreoglobulin des Hammels.<sup>2)</sup>

#### Präparat I.

0.2397 g Substanz gaben beim Verbrennen im offenen Rohr 0.4569 g  $\text{CO}_2$  = 0.1246 C = 51.98% C. und 0.1516 g  $\text{H}_2\text{O}$  = 0.0168 H = 6.98% H.

0.2295 g Substanz lieferten 0.0441 g  $\text{NH}_3$ <sup>3)</sup> = 0.0363 N = 15.80% N.

0.5462 g Substanz gaben beim Schmelzen im Nickeltiegel (beim Titiren mit n.100 Thiosulfatlösung und nach dem colorimetrischen Verfahren) 0.00277 g J = 0.50% J.

0.6546 g Substanz gaben beim Schmelzen im Nickeltiegel (nach dem Trennungsverfahren mit verdünntem Alkohol) 0.00685 g AgJ = 0.0037 J = 0.56% J. und 0.00435 g AgCl = 0.00106 g Cl = 0.16% Cl.

Im Mittel: 0.53% J.

#### Präparat II.

0.3910 g Substanz gaben beim Schmelzen im Nickeltiegel und Titiren mit Thiosulfatlösung 0.002079 g J = 0.33% J.

#### Präparat III.

0.3910 g Substanz gaben nach demselben Verfahren 0.001078 g J = 0.27% J.

1) In verdünntem Ammoniak ist, entgegen den Behauptungen der Lehrbücher, Jodsilber in geringer Menge löslich. Der Zusatz von Alkohol von 90% hebt diese Löslichkeit auf.

2) Die Schilddrüsen vom Hammel und Ochsen stammten aus Zürich und waren vorwiegend von normaler Grösse und Beschaffenheit.

3) Die Stickstoffbestimmungen wurden alle nach Kjeldahl ausgeführt.

Präparat IV.

0.5262 g Substanz gaben 0.001386 g J = 0.26% J.

Präparat V.

0.4519 g Substanz gaben 0.002002 g J = 0.44% J.

Präparat I.

0.7900 g Substanz gaben 0.00218 g AgCl = 0.00053 Cl = 0.06% Cl.

0.7366 g Substanz gaben 0.1035 g BaSO<sub>4</sub> = 0.0142 g S = 1.92% S.

0.8284 g Substanz gaben 0.1183 g BaSO<sub>4</sub> = 0.0162 g S = 1.96% S.

Im Mittel: 1.94% S.

0.2575 g Substanz gaben 0.0017 g Asche = 0.66% Asche.

0.2446 g Substanz gaben 0.0016 g Asche = 0.65% Asche.

Im Mittel: 0.65% Asche.

Aus dem Mittel der Procentwerthe ergeben sich, auf die aschefreie Substanz berechnet, folgende Zahlen:

C 52.32,

H 7.02,

N 15.90,

J<sup>1)</sup> 0.39,

S 1.95.

**Thyreoglobulin des Ochsen.**

0.2610 g Substanz gaben beim Verbrennen 0.49975 g CO<sub>2</sub> = 0.1363 C = 52.22% C, und 0.1662 g H<sub>2</sub>O = 0.180 H = 6.90% H.

0.1969 g Substanz gaben 0.0471 g NH<sub>3</sub> = 0.0388 N = 15.85% N.

0.4617 g Substanz gaben (durch Titriren mit Thiosulfatlösung und colorimetrisch) 0.004312 g J = 0.93% J.

0.6939 g Substanz gaben 0.01205 g AgJ = 0.0065 J = 0.93% J und Spuren von Cl.

0.7182 g Substanz gaben 0.00905 g AgJ = 0.00529 J = 0.73% J und Spuren von Cl.

Im Mittel: 0.86% J.

0.6939 g Substanz gaben 0.09345 g BaSO<sub>4</sub> = 0.01283 g S = 1.84% S.

0.7182 g Substanz gaben 0.09555 g BaSO<sub>4</sub> = 0.01312 g S = 1.82% S.

Im Mittel: 1.83% S.

0.2420 g Substanz gaben 0.0010 g Asche = 0.45% Asche.

---

1) Das Chlor wurde hier sowie bei den folgenden Analysen weggelassen, da wir annehmen dürfen, dass es aus dem Chloralkali der Asche stammt.

Auf aschefreie Substanz berechnet, sind die Procentwerthe folgende:

C	52,45,
H	6,93,
N	15,92,
J	0,86,
S	1,83.

### Thyreoglobulin des Kalbes.

Das Thyreoglobulin des Kalbes wurde aus Schilddrüsen, die aus Zürich, und solchen, die aus Paris stammten, gewonnen. Die ersteren waren sämmtlich mehr oder weniger strumös entartet, zum Theil von ungewöhnlich grossem Umfang, die letzteren dagegen von normaler Grösse und Beschaffenheit.

Die Untersuchung des Thyreoglobulins dieser verschiedenen Provenienz hat, wie wir bald sehen werden, zu wichtigen Befunden geführt.

### Thyreoglobulin des Kalbes aus Zürich.

#### Präparat I.

0,23665 g Substanz gaben 0,4569 g  $\text{CO}_2$  = 0,1246 g C = 52,63 % C.  
und 0,1495 g  $\text{H}_2\text{O}$  = 0,0166 g H = 7,01 % H.

0,2516 g Substanz gaben 0,0483 g  $\text{NH}_3$  = 0,0398 g N = 15,85 % N.

0,1972 g Substanz gaben 0,0383 g  $\text{NH}_3$  = 0,0316 g N = 16,04 % N.

Im Mittel: 15,94 % N.

J = 0.

#### Präparat II.

J = 0.

#### Präparat III.

J = 0.

#### Präparat I.

0,5958 g Substanz gaben 0,01645 g  $\text{AgCl}$  = 0,00402 g Cl = 0,67 % Cl.

0,5030 g Substanz gaben 0,01245 g  $\text{AgCl}$  = 0,00304 g Cl = 0,60 % Cl.

Im Mittel: 0,63 % Cl.

0,5958 g Substanz gaben 0,0869 g  $\text{BaSO}_4$  = 0,01194 g S = 2,00 % S.

0,2315 g Substanz gaben 0,0008 g Asche = 0,34 % Asche.

0,26375 g Substanz gaben 0,00085 g Asche = 0,32 % Asche.

Im Mittel: 0,33 % Asche.

Auf aschefreie Substanz berechnet, sind die Procentwerthe folgende:

C	52,80,
H	7,04,
N	15,99,
J	0,0
S	2,00.

### Thyreoglobulin des Kalbes aus Paris.

Es wurden verschiedene Präparate angefertigt.

#### Präparat I.

0,2385 g Substanz gaben 0,001232 g J = 0,51 % J.

#### Präparat II.

0,3470 g Substanz gaben 0,001848 g J = 0,53 % J.

#### Präparat III.

0,2160 g Substanz gaben 0,001386 g J = 0,64 % J.

Im Mittel: 0,56 % J.

Der Uebersicht halber mögen die vier untersuchten Thyreoglobuline neben einander gestellt werden.

### Thyreoglobulin

	des Schweins.	des Hammels.	des Ochsen.	des Kalbs	
				aus Kröpfen	aus normalen Brüsen
C	52,21	52,32	52,45	52,80,	—
H	6,83	7,02	6,93	7,04	—
N	16,59	15,90	15,92	15,99	—
J	0,46 <sup>1)</sup>	0,39	0,86	0	0,56
S	1,86	1,95	1,83	2,00	—
O	(22,15)	(22,42)	(22,01)	(21,61)	—

Aus den eben angeführten Analysen geht hervor:  
dass ein Eiweisskörper von den Eigenschaften des früher schon näher studirten Thyreoglobulins, aus Schilddrüsen vom

1) Der früher angegebene Jodgehalt des Thyreoglobulins des Schweins (1,66 %) ist aus den schon erwähnten Gründen zu hoch. Er beträgt, wie ich mich nachträglich an den von meinen früheren Untersuchungen übrig gebliebenen Präparaten überzeugt habe, bloss 0,46 %.

Schwein gewonnen, sich bei allen untersuchten Thierarten nachweisen lässt, somit einen charakteristischen Bestandtheil der normalen Schilddrüse bildet:

ferner, dass das Thyreoglobulin bei einer und derselben Thierart (vergl. Ochs und Kalb), vom Jod abgesehen, die gleiche Zusammensetzung hat:

schliesslich, dass die Zusammensetzung des Thyreoglobulins sogar bei den verschiedenen untersuchten Säugern, wiederum vom Jod abgesehen, annähernd die gleiche ist.

Beim Vergleich der analytischen Werthe fällt es aber auf, dass der Jodgehalt von einer Thiergattung zur anderen verschieden ist — beim Schwein 0,46%, beim Hammel 0,39%, beim Ochsen 0,86% —, und dass er sogar, was wichtiger ist, bei einer und derselben Thierart zwischen Null (Kalb) und 0,86% (Rind) schwanken kann.

Die Untersuchungen über das Thyreoglobulin aus Kalbsdrüsen aus Zürich erstrecken sich auf etwa 50 verschiedene Schilddrüsen, die somit alle jodfrei waren, d. h. ein jodfreies Thyreoglobulin enthielten.

Die Thatsache, dass das Thyreoglobulin der Kälber kein Jod enthält, ist von besonderer Bedeutung; sie stimmt mit den Angaben verschiedener Autoren überein,<sup>1)</sup> welche die Schilddrüsen neugeborener oder junger Menschen und Thiere jodfrei oder nahezu jodfrei gefunden haben.

Das gänzliche Fehlen des Jods im Thyreoglobulin der Kälber kann darin seine Erklärung finden, dass die Thiere, die von Muttermilch leben, kein Jod zu sich nehmen, was mit der allgemein gültigen Ansicht, dass das Jod mit der Nahrung in den Organismus gelange, im Einklang steht. Damit ist aber nicht erklärt, warum in dem Thyreoglobulin der Pariser Kälber Jod in ziemlich beträchtlicher Menge (0,56%, als Mittel aus 3 aus verschiedenen Drüsen gewonnenen Präparaten) gefunden wurde, man müsste denn annehmen, dass

---

1) Baumann. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. XXII, S. 11. Weiss. Münch. Med. Wochenschr. 1897, S. 6. Meine früheren Beobachtungen. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. XXIII, S. 291.

diese Kälber schon andere Nahrung als Muttermilch zu sich genommen hatten. Diesbezügliche Nachforschungen machten aber letzteres nicht wahrscheinlich.

Der Grund, warum das eine Mal Jod gänzlich mangelt, das andere bis zu 0,56% vorkommt, ist anderswo zu suchen.

Ich machte schon darauf aufmerksam, dass die Schilddrüsen aus Zürich sämtlich strumös entartet, d. h. beträchtlich vergrössert waren. Die kleinsten wogen 60—70 g, die mittleren erheblich mehr, bis 150 g, einzelne aber erreichten das hohe Gewicht von beinahe 300 g,<sup>1)</sup> während die gleichen Drüsen aus Paris viel kleiner waren und bloss 15—20 g oder noch weniger wogen.

Ferner waren die Kröpfe der Züricher Kälber, worauf besonders Gewicht gelegt werden möge, nicht Colloidkröpfe, sondern Strumen einfach hypertrophischer Art. Colloid war darin überhaupt nicht zu sehen. Die Pariser Drüsen dagegen liessen, wie das bei normalen Drüsen der Fall zu sein pflegt, deutliche Colloidkügelchen erkennen.

Die Erfahrung, dass einerseits sämtliche Drüsen aus Zürich sogenannte hypertrophische oder hyperplastische Strumen waren, kein Colloid erkennen liessen und jodfreies Thyreoglobulin in sich bargen, kann wohl nicht auf Zufall beruhen, da sie sich auf zahlreiche, etwa 100 Schilddrüsen erstreckt. In welchem Zusammenhange diese Verhältnisse zu einander stehen, und wie sie zu deuten sind, soll weiter unten besprochen werden.

Dass gerade das Auftreten des Colloids mit dem Jodgehalt der Schilddrüse oder, richtiger gesagt, des Thyreoglobulins in Zusammenhang steht, und dass der Jodgehalt der Drüsen nicht allein von deren Grösse, sondern vom Gehalt an Colloid abhängt, steht im Einklang mit meinen früheren ausgedehnten Untersuchungen über diesen Gegenstand.<sup>2)</sup> Ein Beispiel mag hier besonders hervorgehoben werden.

<sup>1)</sup> Sämtliche hier erwähnten Gewichte beziehen sich auf frische Drüsen.

<sup>2)</sup> Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. XXIII, S. 265.

Kalbsdrüsen, die trocken 10 g (= frisch etwa 50 g) wogen, in welchen Colloid nicht zu erkennen war, enthielten trotz ihres hohen Gewichtes nur minimale Jodmengen, 0,8 mg, oder selbst nur Spuren davon, während viel weniger umfangreiche, colloidreiche Drüsen mit einem 5 mal geringeren Gewicht von 2,5, 2,7 und 2,1 g (= frisch ca. 10 g), 7,7, 4,15 bzw. 4,3 mg Jod enthielten.

Ob man den jodfreien Eiweisskörper, der aus den Züricher Kalbsschilddrüsen gewonnen wurde, überhaupt als eigentliches Thyreoglobulin bezeichnen darf, ist fraglich. Denn es hat sich bei der Prüfung seiner physiologischen Eigenschaften, im Gegensatz zu dem jodhaltigen Thyreoglobulin, als gänzlich wirkungslos, sowohl auf Blutdruck als auf Pulsfrequenz erwiesen.<sup>1)</sup>

Dieser letzte Befund legt uns bezüglich der Natur der erhaltenen Eiweisskörper zwei Möglichkeiten vor. Entweder stellt der jodfreie Eiweisskörper, der, abgesehen vom Jod, die Zusammensetzung des Thyreoglobulins hat, die eine Componente dar, aus welcher durch Addition von Jod oder Substitution mit Jod das Thyreoglobulin, d. h. der physiologisch wirksame Körper hervorgeht. Daraus würde folgen, dass die Wirksamkeit des Thyreoglobulins von dem Vorhandensein von Jod abhängig ist — und zwar ist hier auch die Bindung an der bestimmten noch unbekanntem Stelle innerhalb des Eiweissmoleküls, wie sie durch die Jodirung *intra corpus* stattfindet, massgebend, da das künstliche *in vitro* jodirte Eiweiss die eigenartige Wirksamkeit des Thyreoglobulins nicht besitzt. Oder aber dieser jodfreie Eiweisskörper stellt überhaupt kein Thyreoglobulin dar, sondern ist ein Eiweisskörper, der auch normaler Weise in der Drüse vorkommt, der aber mit dem Thyreoglobulin gefällt wird, weil er bei der gleichen Salzconcentration, wie das Thyreoglobulin, ausfällt. In diesem Falle wäre es aber auffallend, dass dieser Eiweisskörper gerade auch, wie das Thyreoglobulin, durch Zusatz verdünnter Säuren aus seiner wässrigen Lösung gefällt würde, eine Eigenschaft, die andere Globuline wie z. B. das Serumglobulin nicht haben, und dass er die gleiche Gerinnungstemperatur wie das Thyreoglobulin besässe.

<sup>1)</sup> v. Cyon u. Oswald. Pflüger's Arch. f. d. gesammte Physiol. Bd. 83. S. 202.

Wäre dem so, dann würde der bisher als Thyreoglobulin bezeichnete Körper ein Gemenge von dem eigentlichen jodhaltigen Thyreoglobulin und von dem jodfreien Eiweisskörper sein, und eine geeignete Trennungsmethode beider Körper wäre noch zu finden. Dabei ist aber zu bemerken, dass dieser jodfreie Eiweisskörper dieselbe elementare Zusammensetzung haben müsste, wie der jodhaltige, da das jodfreie Präparat aus den strumösen Kalbsdrüsen den gleichen Kohlenstoff-, Wasserstoff und Stickstoffgehalt besitzt wie der jodhaltige aus den Ochsendrüsen. Es ist daher eher anzunehmen, dass beide Präparate den gleichen Körper darstellen, der in dem einen Falle jodirt, in dem anderen nicht jodirt ist. Auf diese letzte Erscheinung, welche das für die Function der Schilddrüse eigentlich Charakteristische darzustellen scheint, werden wir später, nachdem wir die Verhältnisse bei den menschlichen Schilddrüsen werden kennen gelernt haben, zu sprechen kommen.

An dieser Stelle möchte ich erwähnen, dass Blum<sup>1)</sup> schon darauf aufmerksam gemacht hat, dass der Jodgehalt des Thyreoglobulins ein schwankender sein kann. Die Untersuchungen von Blum waren aber für mich insofern belanglos, als dieser Autor das Jod nach der Methode von Carius bestimmt hatte, die, wie ich schon bemerkt habe, in diesem Falle keine brauchbaren Resultate liefert, da das Chlor der Asche mit dem Jod zusammen in Rechnung kommt. Schwankungen im Aschegehalt mussten daher Schwankungen im Jodgehalt vortäuschen:<sup>2)</sup>

1) Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol., Bd. 77, S. 70.

2) Dazu kommt, dass kleine Schwankungen im Jodgehalt, wie überhaupt in der Zusammensetzung des Thyreoglobulins, ihren Grund in dem verschiedenen Blutgehalt der verarbeiteten Drüsen haben können. Bei Halbsättigung des wässerigen Drüsenextractes mit Ammoniumsulfat wird ja auch das Serumglobulin gefällt: ist eine Drüse sehr blutreich und vor der Verarbeitung nicht gründlich mit Wasser ausgewaschen worden, so wird das erhaltene Produkt, in Folge der Beimengung von Serumglobulin, einen entsprechend geringeren Jodgehalt besitzen.

Die Drüsen können, so weit überhaupt möglich, leicht von ihrem Blut befreit werden, wenn man sie vor der Zerkleinerung 1–2 Tage im Ersschrank in Wasser, unter Zusatz von Toluol, liegen lässt und dasselbe so oft erneuert, bis es sich nicht mehr roth färbt.

Beiläufig sei auch erwähnt, dass ich der Behauptung Blum's, man fände in den verschiedenen Thyreoglobulinpräparaten, die durch wiederholte Extraction der gleichen Schilddrüsen mit Wasser erhalten werden, einen verschiedenen Jodgehalt, nicht beistimmen kann. Ich habe auf diese angebliche Erscheinung geachtet, aber allemal die gleichen Jodwerthe gefunden. Die Präparate II, III und IV des Thyreoglobulins vom Hammel, welche durch auf einander folgende Extraction der gleichen Schilddrüsen erhalten wurden, stimmen mit ihrem respectiven Jodgehalt von 0,33, 0,27 und 0,26% sehr gut mit einander überein.

#### **Thyreoglobulin des Menschen.**

Im Weiteren habe ich Schilddrüsen vom Menschen untersucht, und zwar, wie Eingangs erwähnt, sowohl normale als auch pathologisch veränderte Drüsen, ferner Drüsen von Kindern.

Zu diesen Untersuchungen standen mir nur Colloidkröpfe zur Verfügung. Strumen einfach hypertrophischer Art konnte ich mir bisher nicht verschaffen.

Um einerseits sicher zu sein, normale Schilddrüsen vom Menschen in Händen zu haben, wurden solche in Bearbeitung genommen, die aus einer Gegend stammten, in welcher keine Kropfendemie herrscht. Es wurde mir zu diesem Zweck in freundlichster Weise vom Prosector des pathologisch-anatomischen Instituts des Krankenhauses in Hamburg-Eppendorf, H. Dr. Fränkel, eine grössere Anzahl Schilddrüsen übersandt. Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle Herrn Dr. Fränkel meinen wärmsten Dank für sein bereitwilliges Entgegenkommen und die mir dadurch gewährte Unterstützung auszusprechen.

Andererseits wurden Colloidstrumen aus Basel und aus Zürich verarbeitet, beides Städte, wo der Kropf endemisch vorkommt.

Da sich unter den mir zugeschickten Schilddrüsen aus Hamburg auch einige befanden, welche im Verhältniss zu den

übrigen Hamburger Drüsen colloidreicher und vergrößert waren (sie erreichten ein Gewicht von 70—80 und 90 g, während normale Drüsen bloss 30—50 g wiegen,<sup>1)</sup> so wurden dieselben von den übrigen getrennt und besonders untersucht.

Die Gewinnung des Thyreoglobulins erfolgte nach dem schon beschriebenen Verfahren. Es stellte sich dabei nichts Besonderes heraus, auch das Aussehen des aus Strumen gewonnenen Thyreoglobulins zeigte nichts Auffälliges. Die allgemeinen chemischen Eigenschaften der Körper waren die gleichen wie die des Thyreoglobulins aus den Schilddrüsen von Thieren.

Der Coagulationspunkt lag in einer 10% Magnesiumsulfat enthaltenden Lösung bei 71,0° C.

Die durch Dialyse vom Ammonsulfat befreiten Thyreoglobulinlösungen wurden mit Alkohol von 90% versetzt und das in Flocken ausgeschiedene Thyreoglobulin abfiltrirt, getrocknet und der Elementaranalyse unterworfen.

Es mögen die analytischen Daten folgen:

#### **Thyreoglobulin aus Colloidstrumen des Menschen aus Basel.**

0,2332 g Substanz gaben 0,4433 g CO<sub>2</sub> = 0,1209 g C = 51,84% C,  
und 0,1447 g H<sub>2</sub>O = 0,0160 g H = 6,89% H.

0,2831 g Substanz gaben 0,0525 g NH<sub>3</sub> = 0,0433 g N = 15,31% N.

0,4908 g Substanz gaben<sup>2)</sup> 0,00046 g J = 0,09% J.

0,5484 g Substanz gaben 0,000308 g J = 0,05% J.

Im Mittel: 0,07% J.

0,5992 g Substanz gaben 0,00657 g AgCl = 0,00159 g Cl = 0,26% Cl.

1,5652 g Substanz gaben 0,01348 g AgCl = 0,00326 g Cl = 0,20% Cl.

Im Mittel: 0,23% Cl.

0,6132 g Substanz gaben 0,0906 g BaSO<sub>4</sub> = 0,01244 g S = 2,02% S.

1,5652 g Substanz gaben 0,21095 g BaSO<sub>4</sub> = 0,02895 g S = 1,84% S.

Im Mittel: 1,93% S.

0,3016 g Substanz gaben 0,0011 g Asche = 0,36% Asche.

0,3053 g Substanz gaben 0,0011 g Asche = 0,36% Asche.

Im Mittel: 0,36% Asche.

1) Vergleiche meine früheren Auseinandersetzungen. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. XXIII, S. 270.

2) Da, wo nichts Weiteres bemerkt ist, wurde das Jod nach dem Titrirverfahren mit Thiosulfatlösung bestimmt.

Auf aschefreie Substanz berechnet:

C	52,02
H	6,91
N	15,32
J	0,07
S	1,93

**Thyreoglobulin aus Colloidstrumen des Menschen aus Zürich.**

0,2268 g Substanz gaben 0,4283 g  $\text{CO}_2$  = 0,1168 g C = 51,50 % C;  
und 0,1364 g  $\text{H}_2\text{O}$  = 0,0151 g H = 6,68 % H.

0,2103 g Substanz gaben 0,3969 g  $\text{CO}_2$  = 0,1082 g C = 51,47 % C.  
Im Mittel: 51,48 % C und 6,68 % H.

0,2748 g Substanz gaben 0,0524 g  $\text{NH}_3$  = 0,0432 g N = 15,01 % N.

0,5361 g Substanz gaben 0,0009 g J = 0,17 % J.

0,5243 g Substanz gaben 0,0012012 g J = 0,22 % J.

Im Mittel: 0,19 % J.

0,6582 g Substanz gaben 0,01094 g AgCl = 0,00265 g Cl = 0,40 % Cl.

0,7155 g Substanz gaben 0,00753 g AgCl = 0,00183 g Cl = 0,25 % Cl.

Im Mittel: 0,32 % Cl.

0,6582 g Substanz gaben 0,09105 g  $\text{BaSO}_4$  = 0,0125 g S = 1,89 % S.

0,7155 g Substanz gaben 0,10195 g  $\text{BaSO}_4$  = 0,0140 g S = 1,95 % S.

Im Mittel: 1,92 % S.

0,2530 g Substanz gaben 0,0014 g Asche = 0,55 % Asche.

0,2626 g Substanz gaben 0,0015 g Asche = 0,57 % Asche.

Im Mittel: 0,56 % Asche.

Auf aschefreie Substanz berechnet:

C	51,77,
H	6,71,
N	15,09,
J	0,19,
S	1,93.

**Thyreoglobulin aus normalen Schilddrüsen des Menschen aus Hamburg.**

0,2174 g Substanz gaben 0,4103 g  $\text{CO}_2$  = 0,1150 g C = 51,47 % C.

0,2502 g Substanz gaben 0,1539 g  $\text{H}_2\text{O}$  = 0,0171 g H = 6,83 % H.

0,2873 g Substanz gaben 0,0536 g  $\text{NH}_3$  = 0,0442 g N = 15,41 % N.

0,2497 g Substanz gaben 0,0479 g  $\text{NH}_3$  = 0,0383 g N = 15,35 % N.

Im Mittel: 15,38 % N.

0,6601 g Substanz gaben 0,00231 g J = 0,35 % J.

0,3600 g Substanz gaben 0,00123 g J = 0,34 % J.

Im Mittel: 0,34 % J.

0.7239 g Substanz gaben 0,0114 g AgCl = 0,0027 g Cl = 0,37% Cl.

1.3349 g Substanz gaben 0,0237 g AgCl = 0,0057 g Cl = 0,42% Cl.

Im Mittel: 0,39% Cl.

0.7239 g Substanz gaben 0,0964 g BaSO<sub>4</sub> = 0,01321 g S = 1,82% S.

1.3349 g Substanz gaben 0,1860 g BaSO<sub>4</sub> = 0,02554 g S = 1,91% S.

Im Mittel: 1,86% S.

0.2640 g Substanz gaben 0,0020 g Asche = 0,75% Asche.

0.2599 g Substanz gaben 0,0020 g Asche = 0,76% Asche.

Im Mittel: 0,75% Asche.

Auf aschefreie Substanz berechnet:

C 51,85,

H 6,88,

N 15,49,

J 0,34,

S 1,86.

### Thyreoglobulin aus vergrößerten (colloidreichen) Schilddrüsen des Menschen aus Hamburg.

0.2292 g Substanz gaben 0,4322 g CO<sub>2</sub> = 0,1178 g C = 51,42% C,  
und 0,1443 g H<sub>2</sub>O = 0,0160 g H = 7,00% H.

0.2930 g Substanz gaben 0,0548 g NH<sub>3</sub> = 0,0452 g N = 15,43% N.

0.2625 g Substanz gaben 0,0485 g NH<sub>3</sub> = 0,0400 g N = 15,25% N.

Im Mittel: 15,34% N.

0.2241 g Substanz gaben 0,0004235 g J = 0,19% J.

0.6900 g Substanz gaben 0,0046 g AgCl = 0,0011 g Cl = 0,16% Cl.

0.6728 g Substanz gaben 0,01037 g AgCl = 0,0025 g Cl = 0,37% Cl.

Im Mittel: 0,26% Cl.

0.6900 g Substanz gaben 0,0941 g BaSO<sub>4</sub> = 0,01277 g S = 1,85% S.

0.6728 g Substanz gaben 0,08735 g BaSO<sub>4</sub> = 0,01199 g S = 1,78% S.

Im Mittel: 1,81% S.

0.2411 g Substanz gaben 0,0019 g Asche = 0,78% Asche.

0.2444 g Substanz gaben 0,0019 g Asche = 0,78% Asche.

Im Mittel: 0,78% Asche.

Auf aschefreie Substanz berechnet:

C 51,82,

H 7,05,

N 15,46,

J 0,19,

S 1,83,

(Cl) (0,26).

### **Thyreoglobulin aus der exstirpirten Struma einer Basedowkranken.**

Eine Struma, die von einer Basedowkranken herrührte, verdanke ich der hiesigen chirurgischen Klinik. Herrn Dr. M. O. Wyss, der die Freundlichkeit hatte, mir dieselbe zu übermitteln, möchte ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen.

Ich konnte aus dem exstirpirten Lappen so viel Thyreoglobulin darstellen, als ich für zwei Jodbestimmungen benötigte.

Die Gewinnung des Thyreoglobulins, sowie seine Eigenschaften boten nichts Besonderes. Es enthielt 0,07 % J.

0,3087 g Substanz gaben 0,000154 g J = 0,07 % J.

### **Thyreoglobulin aus Schilddrüsen von Kindern aus Zürich.**

Eine grössere Anzahl von Schilddrüsen von Kindern erhielt ich durch Vermittelung meines Freundes Herrn Dr. R. v. Wyss, Arzt am hiesigen Kinderspital. Demselben sei auch an dieser Stelle mein Dank für seine mir dadurch gewährte Unterstützung ausgesprochen.

Die Drüsen stammten alle von Kindern unter 5 Jahren, bei welchen eine Behandlung mit Jod oder irgend einem Jodpräparate mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Die Drüsen wurden in verschiedenen Portionen in der üblichen Weise verarbeitet und das Thyreoglobulin auf Jod untersucht.

Die Analysen ergaben Folgendes:

Präparat I. aus ca. 10 Drüsen:

0,3424 g Substanz enthielten 0,000616 g J = 0,18 % J.

Präparat II. aus ca. 15 Drüsen:

0,4790 g Substanz enthielten 0,000924 g J = 0,19 % J.

Im Durchschnitt: 0,18 % J.

### **Thyreoglobulin eines Menschen, welcher Jodkalium eingenommen hatte.**

Um den Einfluss der künstlichen Jodzufuhr festzustellen, wurde aus der Schilddrüse eines Patienten der hiesigen Klinik, welcher in den drei letzten Wochen seines Lebens 22 g Jodkalium in der täglichen Dosis von 1 g per os zu sich ge-

nommen hatte, das Thyreoglobulin gewonnen. Dasselbe wurde in der üblichen Weise dargestellt. Die vergrösserte, etwa 80 g schwere Drüse war mit Colloid reichlich durchsetzt.

Es wurden durch mehrmalige Extraction zwei Präparate dargestellt. Dieselben wichen weder in ihren chemischen noch physikalischen Eigenschaften von denen anderer Menschen ab.

Die Prüfung auf den Jodgehalt ergab Folgendes:

Präparat I:

0.2515 g Substanz lieferten 0.001078 g J = 0.48% J.

Präparat II:

0.1955 g Substanz lieferten 0.001078 g J = 0.55% J.

Im Durchschnitt: 0.51% J.

Der Uebersicht halber seien die Werthe der aus verschiedenen Gegenden aus normalen und pathologisch veränderten Drüsen gewonnenen Präparate vom Menschen nebeneinander gestellt:

### Thyreoglobulin vom Menschen

	aus Colloidkröpfen		aus dem Kropf einer Basedow-kranken	aus colloidreichen Drüsen aus Hamburg	aus Schilddrüsen von Kindern aus Zürich	aus normalen Schilddrüsen aus Hamburg	aus einem Colloidkropf aus Zürich, nach KJ-Zufuhr
	aus Basel	aus Zürich					
C	52.02	51.77	—	51.82	—	51.85	—
H	6.91	6.71	—	7.05	—	6.88	—
N	15.32	15.09	—	15.46	—	15.49	—
J	0.07	0.19	0.07	0.19	0.18	0.34	0.51
S	1.93	1.93	—	1.83	—	1.87	—
(O)	(23.75)	(24.31)	—	(23.65)	—	(23.57)	—

Aus den angeführten Beobachtungen und Analysen geht hervor, dass, wie die Schilddrüse der Thiere, so auch die des Menschen stets einen Eiweisskörper von den Eigenschaften des Thyreoglobulins enthält.

Die Zusammensetzung dieses Eiweisskörpers ist auch beim Menschen, der Jodgehalt ausgenommen, eine constante. Letzterer dagegen ist, wie beim Thier, ein variabler.

Bei näherer Prüfung des Jodgehaltes fällt auf, dass das Thyreoglobulin aus den Kröpfen jodärmer ist als das aus normalen Schilddrüsen, nämlich 0,07% (Basel), bezw. 0,19% (Zürich) gegenüber 0,34% (Hamburg).

Auch enthält das Thyreoglobulin aus den colloidreichen Drüsen aus Hamburg bloss etwa halb so viel Jod (0,19%) als das aus den normalen Drüsen aus Hamburg (0,34%).

Der relative Jodgehalt des Thyreoglobulins der colloidreichen Drüsen und Colloidstrumen ist also geringer, während der absolute Jodgehalt der ganzen Drüsen, wie früher schon gezeigt, ein höherer ist.

Nicht ohne Bedeutung ist auch der Befund, dass im Thyreoglobulin der Struma der Basedowkranken das Jod in derselben Menge vorhanden ist, wie in demjenigen der Colloidkröpfe, beispielsweise in dem der Kröpfe aus Basel.

Ferner sehen wir, dass das Thyreoglobulin der Schilddrüsen von Kindern aus Zürich, welche alle das fünfte Lebensjahr nicht überschritten hatten, die gleiche Menge Jod enthält, wie das der Strumen von Erwachsenen. Die Drüsen der Kinder waren entsprechend der herrschenden Kropfendemie zum grössten Theil hypertrophisch und colloidreich.

Die Analysen zeigen uns sodann, dass das Thyreoglobulin des mit Jodkalium behandelten Individuums, dessen vergrösserte Schilddrüse colloidreich war, über die doppelte Menge Jod enthält, als das der übrigen Menschen aus Zürich, und auch weit mehr, als das der normalen Drüsen aus Hamburg. Die Thatsache, dass die Schilddrüse nach Einführung von anorganischem Jod in den Körper einen höheren Jodgehalt aufweist, eine Erscheinung, auf welche schon mehrere Autoren aufmerksam gemacht haben, beruht also auf einem Mehrgehalt des Thyreoglobulins an Jod. Daraus müssen wir schliessen, dass das Thyreoglobulin die Fähigkeit hat, das dem Körper zugeführte Jod zum Theil zu binden. Diese letztere Erscheinung stellt etwas Merkwürdiges und für die Schilddrüse wohl Charakteristisches dar, das das Verständniss der Function dieses Organs nicht wenig erschwert.

Es ist überhaupt einstweilen noch schwierig, sich ein klares Bild über die chemischen Vorgänge in der Thyreoidea zu machen, denn wir sind noch weit davon entfernt, die dazu nothwendige experimentelle Grundlage zu besitzen. Will man daher die am Menschen und am Thier gemachten Beobachtungen in ein Schema zusammenfassen, so kann eine solche Theorie den Werth von Vermuthungen nicht überschreiten.

Vor Allem ist wichtig, dass in einzelnen Schilddrüsen ein jodfreies Thyreoglobulin gefunden wurde: denn damit ist wohl gezeigt, dass die Bildung des Eiweisskörpers vor sich geht ohne die Gegenwart von Jod und dass das Jod erst nachträglich von dem fertigen Eiweisskörper gebunden wird. Wichtig ist aber auch, dass dieser Eiweisskörper erst dann seine Wirksamkeit erlangt, wenn er mit Jod eine Verbindung eingegangen ist. Unter eigentlichem Thyreoglobulin sollte man daher wohl nur den jodhaltigen, wirksamen Eiweisskörper verstehen, während der jodfreie eher als Vorstufe aufzufassen sein dürfte.

Dass das Thyreoglobulin derjenigen Drüsen, in welchen es in grosser Menge vorkommt, und das der Colloidkröpfe jodärmer ist als das der normalen Drüsen, welche eine geringere Menge davon enthalten, hat offenbar seinen Grund darin, dass das der Schilddrüse zur Verfügung stehende Jod sich über einen grösseren Theil von Thyreoglobulin vertheilen muss, denn solche colloidreichen Drüsen bezw. Kröpfe haben einen höheren absoluten Jodgehalt als normale Drüsen. Für eine solche Erklärung spricht vor Allem die Thatsache, dass das Thyreoglobulin der Colloidkröpfe, wie wir gesehen haben, jodreicher werden kann, wenn eine vermehrte Jodzufuhr stattfindet.

Ob ein durch Einführung von Jod in den Organismus jodreicher gemachtes Thyreoglobulin eine stärkere physiologische Wirksamkeit entfaltet, als ein jodärmeres, ist noch nicht festgestellt, soll aber ermittelt werden.

Die an den Kalbsschilddrüsen gemachten Erfahrungen zeigen uns auch, dass Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung mit solchen im anatomischen Bau einhergehen,

nämlich dass das jodfreie Thyreoglobulin bei solchen Strumen sich vorfindet, welche eine einfache Hyperplasie des Drüsengewebes aufweisen, während jodhaltiges Thyreoglobulin in den Drüsen und Kröpfen, welche Colloid enthalten, vorkommt. Der Unterschied, welchen die Anatomen zwischen beiden Kropfformen machen, findet daher auch seine Begründung in ihrem chemischen Verhalten. Vom physiologisch-chemischen Standpunkt aus darf daher auch an eine verschiedene Aetiologie der beiden Kropfformen appellirt werden.

Die an den Colloidstrumen gemachten Befunde lassen vermuthen, dass es sich bei den Colloidkröpfen um eine Anschoppung des normalen Secretionsproduktes, des Colloids bezw. Thyreoglobulins, handelt. Worauf ein solches beruht, bedarf noch der Erklärung, möglicher Weise kommt auch eine Hypersecretion der Drüse in Betracht: eine Störung im Abfluss muss aber dennoch gleichzeitig bestehen, denn wäre eine solche nicht vorhanden, so wäre doch anzunehmen, dass das vermehrte Secret freien Abfluss habe.

Bei den hypertrophischen Strumen dagegen liegt die Ursache in einer Vermehrung der secernirenden Zellen und des in denselben vorhandenen jodfreien Eiweisskörpers.

Stellen sich diese angedeuteten Verhältnisse auch bei genauer mikroskopischer Untersuchung als constant heraus, d. h. ist das jodhaltige Thyreoglobulin durchwegs bloss in solchen Drüsen zu finden, welche auch bei der histologischen Untersuchung Colloid erkennen lassen, und jodfreies nur bei solchen, in denen auch das Mikroskop kein Colloid aufzufinden vermag, dann muss man wohl annehmen, dass erst bei der Ausscheidung des Colloids aus der Follikelzelle der Eiweisskörper sich jodirt und zu physiologisch wirksamem Thyreoglobulin wird. Ein solches Verhalten stünde nicht vereinsamt in der Physiologie da, ich erinnere bloss an die Entstehung der Enzyme aus den Zymogenen, an das Freiwerden der Salzsäure im Magen im Momente ihres Austritts aus den secernirenden Zellen.

Die eben ermittelten Thatsachen werfen, wie leicht ersichtlich, zahlreiche Fragen auf, die zu weiterer Forschung

ermuntern. Dass diese aber gleichzeitig sowohl die histologischen als auch die chemischen Verhältnisse im Verein mit den Ergebnissen der experimental-physiologischen Prüfung berücksichtigen muss, geht ohne Weiteres aus dem Mitgetheilten hervor. Derartige Untersuchungen sind bereits im Gang.

Die Kenntniss des Jodgehalts des Thyreoglobulins versetzt uns in die Lage, auf einfache Weise die approximative Menge des in den Schilddrüsen und den Kröpfen vorhandenen Thyreoglobulins festzustellen. Es genügt, dazu den Gesamtjodgehalt einer Drüse zu bestimmen und denselben auf Thyreoglobulin umzurechnen. Allerdings liefert diese Methode keine genauen Resultate, denn wir haben gesehen, dass der Jodgehalt innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwanken kann: dennoch lassen sich, wenn man von Mittelwerthen ausgeht, Ziffern aufstellen, die von der Wirklichkeit nicht allzu sehr entfernt sein dürften, um so mehr, als es gelingt, bei sorgfältiger Extraction der Drüsen die annähernd berechnete Menge Thyreoglobulin zu gewinnen.

Baumann<sup>1)</sup> fand in Schilddrüsen vom Menschen aus Hamburg, mit einem mittleren Trockengewicht von 4,6 g. durchschnittlich 3,83 mg Jod. Wenn wir den Mittelwerth aus den untersuchten Präparaten aus Hamburg der Berechnung zu Grunde legen, nämlich 0,26<sup>o</sup> o, so würde das 4,6 g trockenes Thyreoglobulin ausmachen. Letzteres würde also ungefähr den dritten Theil des Trockengewichtes der Drüsen betragen. Dieses Verhältniss ist jedoch kein constantes.

Bei Kröpfen ist die Menge des Thyreoglobulins eine entsprechend grössere und kann unter Umständen bei umfangreichen Strumen bis auf 30 g und mehr (trocken) steigen.

Bei Thieren lässt sich der approximative Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse auf ähnliche Weise berechnen.

Ich hatte früher<sup>2)</sup> beispielsweise in einer Schilddrüse vom Schwein 3,01 mg Jod gefunden. Da das Thyreoglobulin

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXII. S. 1.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXIII. S. 308.

des Schweins durchschnittlich 0,46% Jod enthält, so entspricht dies 0,6 g trockenem Thyreoglobulin bei einem Trockengewicht der Drüse von 6,55 g. Das Verhältniss vom Thyreoglobulin zum Gesamtgewicht der Drüse ist somit wie 1:10. Eine andere Drüse enthielt 0,89 mg Jod = 1,9 g Thyreoglobulin bei einem Trockengewicht der Drüse von 3,85 g.; Verhältniss des ersteren zu letzterem = 1:2. Eine dritte Drüse enthielt 6,29 mg Jod = 1,3 g Thyreoglobulin; Trockensubstanz der Drüse 1,95 g. Gewichtsverhältniss beider wie 2:3. Auch hier lässt sich der Zusammenhang zwischen dem makroskopisch sichtbaren Colloid und dem Thyreoglobulingehalt deutlich nachweisen. In der ersten Drüse, welche nur wenig Colloid enthielt, betrug das Thyreoglobulin bloss den zehnten Gewichtstheil der Drüse, bei der zweiten, die colloidreich war, die Hälfte und bei der dritten, die durchwegs mit Colloid ausgefüllt war, zwei Drittel der ganzen Drüse.

In Hammelschilddrüsen fand ich das eine Mal 3 mg Jod in einer Drüse, das entspricht, bei dem durchschnittlichen Jodgehalt des Thyreoglobulins dieser Thiere von etwa 0,39% 0,7 g Thyreoglobulin bei einem Trockengewicht der Drüse von 1,18 g. Ein anderes Mal fand ich 4,57 mg Jod, entsprechend 1,1 g Thyreoglobulin, Trockengewicht der Drüse 1,7 g. Gewichtsverhältnisse beider wie 1:2 bzw. 2:3.

Aus diesen Befunden ergibt sich, dass die Schilddrüse relativ ansehnliche Mengen Thyreoglobulin enthält.

Bemerken will ich noch, dass das Thyreoglobulin den weitaus grössten Theil des Colloids ausmacht, das Nucleoprotein dagegen bloss einige wenige Gewichtsprocente des letzteren beträgt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass es nur von den Nucleoproteiden der Zellkerne herrührt, welche, wie uns die histologische Untersuchung lehrt, beim Bersten der Follikelepithelien in den Follikelinhalt gerathen.

Zum Schluss möchte ich noch Herrn Prof. Hofmeister für einige mir im Laufe der Untersuchungen brieflich mitgetheilte Rathschläge meinen wärmsten Dank aussprechen.