

VI.

Zur Schilddrüsen-Physiologie.

(Aus dem Physiologisch-chemischen Laboratorium der Universität St. Wladimir zu Kiew. Vorstand Prof. Dr. A. A. Sadowen.)

Von Dr. J. A. Notkin.

I. Die thyreoprive Kachexie.

Es gilt heutzutage als allgemeine Regel, dass bei allen Thieren, welche total thyreoidektomirt werden können, bei denen also sowohl die Haupt-, als auch die (typischen) accessoirischen Schilddrüsen der Exstirpation zugänglich sind [Hund¹⁾, Fuchs²⁾, Katze³⁾, Kaninchen⁴⁾, Ratte⁵⁾, Affe⁶⁾ und, wie es scheint, Eidechse und Salamander⁷⁾], dieser Operation ein gut charakterisirtes, von tonischen und klonischen Krämpfen beherrschtes, Krankheitsbild folgt.

Durch die Krämpfe, sowie durch die nachgewiesenen erhöhte Reizbarkeit des Nervensystems [Autokratow⁸⁾, Lanz⁹⁾] steht

¹⁾ Schiff, *Revue méd. de la Suisse romande*. 1884. — Fuhr, *Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol.* 1886. — Horsley, *Internat. Beiträge. Festschrift für R. Virchow*. 1891. Bd. I.

²⁾ Sanquirico e Orecchia, *Centralbl. für Physiologie*. 1887.

³⁾ v. Eiselsberg, *Ueber Tetanie im Anschluss an Kröpfoperationen. Sammlung med. Schriften*. Wien 1890. — Vergl. auch *Wiener klin. Wochenschr.* 1892. S. 81.

⁴⁾ E. Gley, *Effets de la thyroïdectomie chez le lapin. Arch. de phys. norm. et pathol.* T. IV. 1892. p. 139. — *Les résultats de la thyroïdect. chez le lapin. Ibid.* 1893. p. 468.

⁵⁾ H. Christiani, *De la thyroïdectomie chez le rat. Arch. de physiol. norm. et pathol.* 1893. p. 39.

⁶⁾ V. Horsley, *The Lancet*. 1886. T. I. No. I. p. 3—4.

⁷⁾ Gley et Physalix, Christiani, Nicolas, *Comptes rendus de la Société de Biologie*. 1894. No. I.

⁸⁾ Autokratow, *Dissertation*. St. Petersburg 1888. (Russisch.)

⁹⁾ O. Lanz, *Beiträge zur Schilddrüsenfrage. Mittheilungen aus Kliniken und med. Instituten der Schweiz*. 1895.

diese, zweifelsohne auf einer Autointoxication beruhende Krankheit der Tetanie am nächsten.

Ausser dieser acuten thyreopriven Kachexie ist bei oben genannten Thieren nur äusserst selten, bei anderen dagegen öfter, ein ganz anderes, total verschiedenes Leiden beobachtet und beschrieben worden.

Zu dieser zweiten Gruppe gehören Thiere, an denen eine nur partielle Thyreoidectomie in Folge der Unzugänglichkeit, bezw. Unkenntniss der anatomischen Lage ihrer accessorischen Schilddrüsen ausgeführt werden kann. — Hierher gehören Wiederkäufer, Einhufer und manche andere Thiere.

Dass bei diesen Thieren nicht acute Kachexie, sondern myxödemartige Erscheinungen nach Schilddrüsenexstirpation nur darum resultiren, weil sie noch functionsfähige accessorische Schilddrüsen behalten, folgt daraus, dass 1) auch bei ihnen unter gewissen Bedingungen nach der Operation acute Kachexie zur Ausbildung gelangt, — z. B. unter Kälte-Einwirkung [Horsley¹⁾] dass 2) junge, noch im Wachsen begriffene Thiere (Ziegen, Schafe) constant mit Myxödem auf die Operation auch dann reagiren, wenn ausgewachsene Exemplare derselben Species (z. B. Schweine) die Thyreoidectomie ohne Schaden ertragen [v. Eiselsberg²⁾, Moussu³⁾]; dass es endlich 3) auch bei Thieren der ersten Gruppe, welche fast ausnahmslos an acuter Kachexie erkranken und zu Grunde gehen, gelingt, Myxödem hervorzurufen und zwar nicht nur bei jungen [Hoffmeister⁴⁾], sondern auch bei vollkommen erwachsenen Exemplaren. Ich hatte z. B. Gelegenheit, zwei Mal die Erscheinungen ausgesprochenen Myxödems an alten Kaninchen, denen ich nur eine accessorische Schilddrüse zurückgelassen hatte, zu beobachten. Hierher gehören auch zweifelsohne die myxödematösen Hunde von Autokratow (a. a. O. S. 45), Gley⁵⁾ u. A.

¹⁾ Horsley, Report on Myxoedema. Clinical Society's Transact. Supplem. to Vol. XXI. London 1888. p. 76, 77.

²⁾ v. Eiselsberg, Verhandl. der deutsch. Gesellschaft f. Chirurgie. XXII. Congress. 1893.

³⁾ Moussu, Mémoires de la Soc. de Biol. 1892. Vergl. auch Gley, Arch. de phys. 1892. p. 743.

⁴⁾ Hoffmeister, Beiträge zur klin. Chirurgie. 1894. Bd. XI.

⁵⁾ Gley, Contrib. à l'étude des effets de la thyroïdect. chez le chien. Arch. de phys. norm. et path. 1892. p. 83. Vergl. auch p. 667.

Beim Menschen, der äusserst reich mit accessorischen Schilddrüsen versehen ist, wurde in Folge dessen die acute strumipriva Kachexie verhältnissmässig nur sehr selten beobachtet. Solche Fälle sind jedoch zweifelsohne gesehen und beschrieben worden; v. Frankl-Hochwart¹⁾ konnte deren 7 in der Literatur bis zum Jahre 1889 finden. In den folgenden Jahren gesellten sich ihnen noch einige zu: so berichtet z. B. Bircher²⁾ in seinem jüngst erschienenen Werke über zwei neue, von ihm bis dahin noch nicht publicirte Fälle.

In allen hierhergehörenden Fällen brach die Krankheit entweder sogleich nach der totalen Strumectomy [Köcher³⁾, v. Eiselsberg⁴⁾ und Andere], oder etwas später aus, und führte zwischen dem ersten und zehnten Tage nach der Operation den Tod herbei.

Viel öfter folgte aber der sogenannten Totalexstirpation das Myxödem.

Wie reich der Mensch mit accessorischen Schilddrüsen von der Natur versorgt ist, lehren einerseits die (obwohl nicht vollkommen systematischen) Untersuchungen einiger Anatomen, wie Zuckerkandl⁵⁾, Kadyi⁶⁾, Gruber⁷⁾, Streckeisen⁸⁾ und Anderen, andererseits die reichen Erfahrungen der Chirurgen.

Zuckerkandl fand z. B. nur die Glandulae access. hyoideae bei 27 pCt., Gruber nur die Gl. infer. laterales bei 10 pCt. aller untersuchten Leichen, und so fort.

Von 277 Totalstrumectomyirten erkrankten mehr oder weniger im Ganzen nur 69 Personen — meistens an Myxödem und nur selten an Tetanie —, die anderen 208 Operirten blieben

¹⁾ L. v. Frankl-Hochwart, Die Tetanie. Berlin 1891.

²⁾ Bircher, Ergebnisse der allg. Aetiologie der Menschen- und Thierkrankheiten, herausgeb. von Lubarsch und Ostertag. Wiesbaden 1896. Bd. II.

³⁾ Kocher, Correspondenzbl. für Schweizer Aerzte. 1895. S. 19.

⁴⁾ A. v. Eiselsberg, Ueber Tetanie im Anschl. an Kropfoperat. S. 4.

⁵⁾ E. Zuckerkandl, Ueber eine bisher noch nicht beschrieb. Drüse in d. Regio suprahyoidea. Stuttgart 1879.

⁶⁾ H. Kadyi, Archiv f. Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Anat. Abth. 1879. S. 312.

⁷⁾ W. Gruber, Dieses Archiv. Bd. 66. 1876.

⁸⁾ Streckeisen, Dieses Archiv. Bd. 103.

dauernd gesund, und zwar konnte an 186 von ihnen nichts Abnormes erhoben werden, bei den 22 übrigen dagegen wurde „Kropfrecidiv“ constatirt¹⁾.

Es unterliegt wohl gar keinem Zweifel, dass bei all' den 186, welche die Operation glücklich überstanden hatten und andauernd vollkommen gesund geblieben sind, ein genügendes Quantum functionsfähigen Schilddrüsenparenchyms vorhanden war, nur befand es sich an Stellen, welche sowohl der Inspection, als auch der Palpation unzugänglich waren, — dafür bürgt die nachgewiesene eminente Wichtigkeit der Schilddrüse für das Thierleben!

Die von Vollmann²⁾, Reverdin³⁾ und Anderen mitgetheilten Fälle, wo nach der Operation Myxödem sich einstellte; um mit dem Erscheinen eines „Kropfrecidives“ — wahrscheinlich hypertrophischer und hyperplastischer accessorischer Schilddrüsen — wieder vollkommener Gesundheit Platz zu machen; die nachgewiesene bedeutendere Gefährlichkeit der Strumectomie für Kinder [Kocher⁴⁾, Bruns⁵⁾ und Andere]; die Entwicklung endlich dieser chronischen Kachexie auch nach partieller Strumectomie⁶⁾ — bürgen genügend dafür, dass auch beim Menschen das Myxödem als die Folge nicht gänzlichen Ausfalles aller Schilddrüsenfunctionen zu betrachten ist. Ein functionsfähiger Theil dieses Organes ist dabei immer im Körper vorhanden!

Aus dem eben Dargelegten folgt, dass bei der acuten thyreos. strumipriven Kachexie, welche als Resultat des Ausfalles aller — wenigstens zum Ausdruck kommender — Schilddrüsenfunctionen zu betrachten ist, das Myxödem, als Ingrediens, mit einbegriffen ist.

¹⁾ Report of a Committee of the Clinical Society of London nominated December 14, 1883, to investigate the subject of Myxoedema. London 1888. p. 164.

²⁾ Vollmann, Ueber einen Fall von geheiltem Myxödem nach Kropf-exstirpation. Dissertation. Würzburg 1893.

³⁾ Reverdin, *Revue méd. de la Suisse romande*. 1887.

⁴⁾ Kocher, *Archiv f. klin. Chirurgie*. Bd. 29. 1883. S. 282.

⁵⁾ Bruns, *Mittheilungen aus der chirurgisch. Klinik zu Tübingen*. 1887. Bd. III. Vergl. auch Report on Myxoedema. p. 11.

⁶⁾ Report on Myxoedema. p. 171.

Dass Bircher¹⁾ nicht Recht hat, wenn er behauptet, die Tetanie sei „einfach ein Zeichen starker Gehirnreizung nach Ausfall oder starker Herabsetzung der Schilddrüsenfunction, . . . ein Symptom des Myxoedema operativum“, folgt schon aus oben Gesagtem.

Beobachtungen am Krankenbette und Experimente an Thieren erlauben die thyreoprive Kachexie noch genauer zu präcisiren.

1. Bekanntlich heilt das Baumann'sche Thyrojodin das Myxödem [Leichtenstern²⁾, Ewald³⁾], es beeinflusst aber die tetanischen Krämpfe durchaus nicht: auch bei grossen Gaben dieses Präparates gingen die Versuchsthiere von Gottlieb⁴⁾ unter heftigen Krämpfen zu Grunde! Das Thyreoantitoxin von Fränkel dagegen, welches das Myxödem wahrscheinlich gar nicht zu beeinflussen im Stande ist, hebt die Krämpfe⁵⁾. Da nun in den Erscheinungen der acuten Kachexie, wie wir oben gesehen haben, die Myxödem-Symptome mit einbegriffen sind, so erklärt es sich auch leicht, warum das Thyreoantitoxin, obwohl es die Thiere von Krämpfen befreit, sie vom Tode zu retten nicht vermag!

2. Beobachtungen von Chirurgen [Billroth⁶⁾, Albert⁷⁾, Mikulicz⁸⁾, Kocher⁹⁾ und Andere] lehren, dass, beim Menschen wenigstens, nach „totaler“ Strumectomie in einer Reihe von Fällen sich eine nicht complicirte, insbesondere auch von geringsten Spuren des Myxödems vollkommen freie, chronische Tetanie ausbildete. Bei einigen von diesen Patienten bestand die Tetanie — Monate — ja Jahre lang [v. Eiselsberg¹⁰⁾].

1) Bircher, a. a. O. S. 18.

2) Leichtenstern, Vergl. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 21. S. 487.

3) Ewald, Zeitschr. f. phys. Chemie, a. a. O. S. 493.

4) Gottlieb, Ueber die Wirkung von Schilddrüsenpräparaten an thyreoideotomirten Hunden. Deutschemed. Wochenschr. 1896. No. 15. S. 235.

5) Fränkel, Thyreoantitoxin. Wiener med. Blätter. 1895. No. 48.

6) Vergl. v. Eiselsberg, Ueber Tetanie im Anschluss an Kropf-Operationen. S. 4.

7) Wiener med. Presse. 1882.

8) Wiener med. Wochenschr. 1886.

9) Archiv f. klin. Chir. Bd. 29.

10) v. Eiselsberg, Ueber Tetanie u. s. w. S. 7 u. f.

3. Es sind auch Fälle bekannt, wo die Symptome des Myxödems sich später denen der Tetanie zugesellten und die Erscheinungen beider Krankheiten an einem und demselben Patienten bis zu seinem Tode beobachtet werden konnten [Bormhaupt¹⁾ und Andere].

Aus dem unter 1., 2. und 3. Angeführten folgt mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass die thyreo-, bzw. strumipriva Kachexie aus zwei besonderen, gut differenzirbaren und auf verschiedener Pathogenese beruhenden (da die Gifte ja verschieden sind!) Krankheiten besteht: — der chronischen Tetanie und dem ebenso chronischen Myxödem.

Bei plötzlichem Ausfalle der Schilddrüsenfunctionen treten beide Krankheiten zugleich auf, wobei die Symptome des Myxödems ganz von denen der Tetanie verdeckt werden. Auch tritt manchmal eine solche Anhäufung der tetanischen Gifte ein, dass das betreffende Thier, noch ehe es zu epileptoiden Krämpfen kommt, in Folge von Paralyse des Athmungscentrums verendet. Die Individualität spielt dabei selbstverständlich eine hervorragende Rolle.

Die Richtigkeit unserer Auffassung der thyreopriven Kachexie wird auch durch Untersuchungen gestützt, welche zur Eruirung der specifischen Kachexiegifte angestellt worden sind.

Versuche, welche von Rogowitsch²⁾, Fano und Zanda³⁾, Gley⁴⁾ und insbesondere von Heinaz⁵⁾ angestellt worden sind, beweisen unzweideutig, dass im Blute thyreoidectomirter Hunde diese specifischen Gifte vorhanden sind; zugleich legen sie aber Zeugniss davon ab, dass das Blut eines an noch so ausgeprägten Kachexie-Erscheinungen leidenden Thieres, wenn es einem soeben thyreoidectomirten Thiere derselben Species transfundirt wird, bei diesem letzteren nur kurz-

¹⁾ Report on Myxoedema. p. 123. Chirurgit. Wjestnik. 1885 (russisch).

²⁾ Rogowitsch, Arch. de physiol. norm. et path. 1888. Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1886. Memoiren der Kiewer Universität für das Jahr 1888 (russ.).

³⁾ Fano e Zanda, Archivio per le scienze mediche. T. XIII. 1889.

⁴⁾ E. Gley, Archives de physiol. norm. et path. 1895. p. 771.

⁵⁾ Heinaz, Altes und Neues über die Schilddrüse. Dissert. St. Petersburg. 1894 (russ.). S. 32—35.

dauernde und vorübergehende Krankheitssymptome hervorzurufen im Stande ist.

Die Autoren sind geneigt, dieses Factum dadurch zu erklären, dass entweder die specifischen Gifte im Körper des frisch thyreoidectomirten Thieres durch den noch vorhandenen Vorrath an Antitoxinen, bezw. durch irgend welche die Schilddrüse ersetzenden Organe, z. B. die Hypophysis [Rogowitsch¹⁾], entgiftet werden, oder dass die in Frage stehenden Gifte so wenig resistent sind, dass sie schon durch das alleinige Defibriniren des Blutes zersetzt werden [Heinaz²⁾].

Die erste Voraussetzung wird dadurch widerlegt, dass dieselbe kurzdauernde Entwicklung der Kachexie-Erscheinungen bei total hungernden Hunden beobachtet wird, auch wenn ihnen die Bluttransfusion erst 3—4 Tage nach der Operation³⁾ gemacht wird⁴⁾: diese Thiere verfügen wohl über keinen grossen Vorrath an Antitoxinen, denn sie erkranken bald und sehr heftig nach blossem Darreichen von kaltem Wasser, wie ich mich öfters überzeugen konnte!

Was nun die die Schilddrüse vertretenden Organe betrifft, so wurde bis heute kein einziges Factum gewonnen, welches die Existenz solcher Organe bewiesen hat. Nur durch die atypischen accessorischen Schilddrüsen kann die Thyreoidea ersetzt werden; diese sind aber in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu klein und reichen kaum aus, um die Umsatzprodukte, welche im Körper eines hungernden Thieres gebildet werden, zu bewältigen; auch total hungernde Thiere

¹⁾ Rogowitsch, Die Veränder. der Hypophyse nach Entfernen. der Schilddrüse. Beiträge zur path. Anat. und zur allg. Pathol. von Ziegler. Bd. IV. 1889. Vergl. auch Stieda, ebend. Bd. VII. 1890.

²⁾ Heinaz, a. a. O. S. 36.

³⁾ Diese Versuchsanordnung ist darum möglich, weil bei total hungernden Thieren, wenn der Hunger nur lange genug vor der Operation (3 bis 4 Tage) gedauert hat, die Thyreoidectomie keine Kachexie-Erscheinungen hervorruft. Dieselben Experimente liefern zugleich den Beweis, dass in der Norm nicht die Schilddrüse, wie es Vermehren (vergl. Ewald, Specielle Path. und Ther., herausgeg. von Nothnagel. 1896. Bd. 22. S. 190) vermuthet, den Stoffwechsel, sondern eben dieser letztere die Schilddrüsenenthätigkeit regulirt!

⁴⁾ Heinaz, a. a. O. Vergl. S. 31 und 33.

zeigen manchmal, wenn auch schwache, so doch unzweideutige Kachexie-Symptome¹⁾.

Endlich zeigten meine Untersuchungen, dass die im Blute thyreoidectomirter Hunde vorhandenen Gifte widerstandsfähig genug sind. Man kann dieses Blut durch Kochen (unter Säurezusatz) enteiweissen und das Filtrat im Wasserbade stark einengen, ohne dass diese Stoffe zersetzt werden.

Diese Versuche liefern auch den Beweis, dass die krämpferregenden Gifte nicht eiweissartiger Natur sind. (Ueber die chemische Natur derselben werde ich demnächst berichten.)

Somit darf weder in dem Entgiften noch in der Zersetzlichkeit der specifischen Gifte der Grund der schwachen Wirkung der Bluttransfusionen gesucht werden; er liegt wahrscheinlich nur darin, dass in dem zur Transfusion gelangenden Blute das Gift, welches Myxödem verursacht, schwach vertreten ist.

Von diesem letzteren kann aber nur mit Wahrscheinlichkeit vermuthet werden, dass es 1) eiweissartiger Natur ist — dafür sprechen die eigenthümlichen Infiltrate Myxödematöser —, 2) dass es — in grösseren Mengen wenigstens — Albuminurie²⁾ und allgemeine Paralyse verursacht, und 3) dass es sich nur langsam in grösseren Mengen im Körper des entdrüsteten Thieres anhäuft, denn Hunde, welche die ersten schweren Tage (Tetanie) überlebt haben, gehen verhältnissmässig spät (8—10 und mehr Tage nach der Operation) unter Erscheinungen allgemeiner Paralyse zu Grunde.

Was nun die näheren Eigenschaften dieses Giftes betrifft, so wären dieselben wahrscheinlich noch sehr lange verborgen geblieben, wenn dieser eigenthümliche Stoff nicht in grösseren Mengen, glücklicherweise, in der Schilddrüse selbst vorhanden wäre.

Vor mehr als einem Jahre habe ich kurz über einen eigen-

¹⁾ Heinaz, a. a. O. S. 45. Vergl. auch Notkin, Wiener med. Wochenschr. 1895.

²⁾ Die Albuminurie ist ein durchaus constantes Symptom: ich konnte sie stets bei allen von mir thyreoidectomirten Thieren (Hunden, Katzen und Kaninchen, deren Zahl jetzt beinahe 200 beträgt) constatiren; oft tritt sie schon lange, bevor die ersten Kachexie-Erscheinungen wahrgenommen werden können, ein! Nicht selten wird Albumin auch im Harne myxödematöser Menschen beobachtet.

artigen Eiweisstoff, welchen ich aus der Thyreoidea isolirt und seinem Fundorte und seinen chemischen Eigenschaften nach Thyroprotein. Thyroprotein genannt habe, berichtet¹⁾. Leider wurden die von Herrn Prof. Sadowen bereitwilligst übernommenen Elementaranalysen dieses Stoffes durch eine Reihe ungünstiger Verhältnisse verzögert und das hinderte auch mich über das Thyroprotein genauer zu berichten. Da nun aber Prof. Baumann²⁾ sich von der Anwesenheit dieses Stoffes in der Schilddrüse nicht überzeugen konnte und auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse kommt, dass die Eiweissbestandtheile dieses Organes aus einem Globulin- und einem Albuminstoffe bestehen, welche beide jodhaltig sind und von ihm als Thyrojodglobulin und -albumin bezeichnet werden, so entschloss ich mich, ohne den Abschluss der Elementaranalysen abzuwarten, meine noch nicht vollendeten Studien über die Schilddrüse schon jetzt zu veröffentlichen. Die elementaranalytischen Beläge werden demnächst von Herrn Prof. Sadowen selbst publicirt werden.

II. Darstellungsmethode und Eigenschaften des Thyroproteids.

Frische, eben geschlachteten Thieren entnommene Schilddrüsen (vom Schaf, Kalb, Ochsen oder auch Schwein) werden im Schlachthause in reinen alkoholfreien Aether (behufs Verhütung von Fäulniss) gesammelt und, in's Laboratorium gebracht und sogleich vermittelst einer durch Glühen sterilisirten Fleischhackmaschine zerkleinert. Der Drüsenbrei wird mit einem sterilen Glaslöffel in ein reines, tarirtes, gut verschliessbares Glasgefäss übertragen, mit $1\frac{1}{2}$ —2facher Gewichtsmenge von (gekochtem) destillirtem Wasser übergossen und unter öfterem kräftigem Durchschütteln an einem kühlen Orte 12 bis 24 Stunden stehen gelassen. Alsdann werden die Drüsenreste vom Extracte (vermittelst gut ausgekochter Leinwandlappen) abgepresst und zum zweiten Male mit einer 5 procentigen Kochsalz-, bezw. Ammonchloridlösung extrahirt. Die beiden, auf die beschriebene

¹⁾ Notkin, Arbeiten der Gesellsch. Kiewer Aerzte. 1895. Wiener med. Wochenschr. 1895. No. 19 u. 20.

²⁾ Baumann u. Roos, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXI. 1895/96. S. 487—488.

Weise erhaltenen Extracte werden jedes für sich weiter verarbeitet. Nach Abcentrifugiren der suspendirten Organpartikeln (bezw. Coliren und Filtriren) erhält man dabei ganz durchsichtige¹⁾, entweder blutigroth (erster wässriger) oder schwach röthlich-gelb gefärbte (zweiter Salzwasserauszug), schwach alkalisch reagirende Extracte.

Zur Darstellung des Thyroproteids werden diese Extracte entweder mit Magnesiumsulfat (in Pulverform) voll gesättigt, oder — was viel bequemer ist, und schneller zum Ziele führt — mit Ammonsulfat halb gesättigt, d. h. mit gleichem Volumen einer vollgesättigten Am_2SO_4 -Lösung unter tüchtigem Umrühren gemengt: es scheidet sich dabei sogleich ein feinflockiger Niederschlag in grossen Mengen ab. Vermittelst Centrifuge oder — was bedeutend mehr Zeit in Anspruch nimmt — Filtration wird dieser Niederschlag von der Salzlösung getrennt, in destillirtem Wasser gelöst, filtrirt²⁾ und zum zweiten Male mit Am_2SO_4 ausgefällt. Erst nach 5—6maligem Auflösen und Ausfällen wird das Thyroprotein von allen Beimengungen befreit!

Für Experimente an Thieren bediente ich mich gewöhnlich eines 3—4mal ausgefallten Thyroproteids, welches durch anhaltende Dialyse (4—6mal in 24 Stunden) gegen fliessendes destillirtes Wasser vom anhängenden Salze befreit worden ist.

Dem zur Dialyse dienenden Wasser muss etwas Salz zugesetzt werden, sonst fällt das Thyroprotein aus der Lösung aus, wobei es auch in kaustischen Alkalien schwer löslich wird. Ich verwendete dabei ausschliesslich eine 0,75procentige Kochsalz-

¹⁾ Von den eigenthümlichen, stark lichtbrechenden Gebilden, welche in kleinen Mengen, insbesondere im ersten, wässrigen Schilddrüsenauszuge vorhanden sind und elastisch genug zu sein scheinen, um auch durch festes Filtrirpapier zu gehen, sehe ich hier ab. Unter dem Mikroskop erscheinen diese Gebilde entweder — die grösseren — orangenscheibenförmig, ganz durchsichtig und homogen, oder — die kleineren — platt-rund, undurchsichtig, körnig und sehr oft auch als gleich grosse Dreiecke mit abgerundeter Basis; diese sectorförmige Theilung kann direct unter dem Mikroskop beobachtet werden. Alle diese Gebilde scheinen vollkommen jodfrei zu sein.

²⁾ Auf dem Filter findet man gewöhnlich eine ansehnliche Menge der oben beschriebenen lichtbrechenden Gebilde.

lösung; auch gebrauchte ich, in der letzten Zeit wenigstens, nur die von Müller empfohlenen Filter-Dialysoren, welche ex tempore aus feinem oder mittelfestem Pergamentpapier bereitet wurden¹⁾. Endlich, um eine wo möglich concentrirtere Thyroproteidlösung zu erhalten, presste ich den aus dem Trichter gesammelten und in gut ausgekochte Leinwand eingewickelten (letzten) Niederschlag zwischen Filtrirpapierlagen fest von der anhängenden Salzlösung ab, und brachte erst die fest gewordenen Thyroproteid-Partikelchen in den trockenen und fast bis zum Rande in destillirtes Wasser eingetauchten Dialysor. Dass die Dialyse streng aseptisch und unter Thymolschutz geführt werden muss, braucht wohl nicht betont zu werden!

Einige Worte noch über die Bereitung des Thyroproteids zur Elementaranalyse und über dessen Jodgehalt.

Zur Elementaranalyse wurde das Thyroproteid auf folgende zwei Weisen bereitet:

1. Entweder wurde das gut gereinigte (aus erstem, sowie aus zweitem Extract) Thyroproteid vom Am_2SO_4 durch Dialyse befreit und die erhaltene Lösung nach vorheriger Filtration mit 3 bis 4 Volumina von 97° Alkohol behandelt; der entstandene Niederschlag abfiltrirt, mit destillirtem Wasser chlorfrei gewaschen und dann mit 97° Alkohol, Aether und absolutem Alkohol behandelt; oder es wurde

2. der zuletzt erhaltene Niederschlag dieses Stoffes in destillirtem Wasser gelöst, die Lösung filtrirt und das Thyroproteid aus derselben durch Zusatz einer schwachen Salzsäurelösung (1:1000) ausgefällt, der Niederschlag 2mal mit grossen Mengen ($1\frac{1}{2}$ — 2 Liter) von destillirtem Wasser decantirt und dann auf dem Filter vollkommen (vom Am_2SO_4) rein gewaschen und nachher mit 97° Spiritus, Aether und absolutem Alkohol behandelt.

Die auf die beschriebene Weise erhaltenen Präparate wurden zuerst bei 100° C. getrocknet und gepulvert, und dann bei 110° bis zum constanten Gewicht getrocknet.

¹⁾ Das Pergamentpapier wird dabei wie ein Faltenfilter zusammengelegt (Journal f. prakt. Chemie. Bd. 103, 1868); die dabei manchmal entstehenden feinen Risse werden mit Collodium verklebt und die Spitze muss stets durch flüssig gemachtes Paraffin gehärtet werden.

Die genaueren elementaranalytischen Beläge werden demnächst von Prof. Sadowen veröffentlicht werden; hier sei nur erwähnt, dass diese Analysen unzweideutig bewiesen haben, dass das Thyroprotein im chemischen Sinne ein einheitlicher Stoff ist, und sich von allen bis nun bekannten Eiweissstoffen sowohl durch seine Zusammensetzung, als auch durch die speciellen Eigenschaften unterscheidet.

Was nun das Jod betrifft, so stellt es kein Ingrediens des Thyroproteids vor, denn letzteres kann durch wiederholtes Auflösen in destillirtem Wasser und Ausfällen mit Ammonsulfat vollkommen jodfrei erhalten werden. Einige orientirende Versuche, welche an den gerade zu Gebote stehenden Präparaten ausgeführt worden sind, beweisen das mit Bestimmtheit: Zweimal (mit Am_2SO_4) ausgefälltes Thyroprotein (aus Rinderdrüsen) enthielt 0,6 pCt. Jod (aus Jodsilber berechnet); dasselbe Präparat, dreimal ausgefällt, enthielt nur 0,1 pCt., und nach viermaligem Ausfällen nicht mehr wägbare Spuren von AgS . Es wurde dabei jedesmal ungefähr 1 g des bis zum constanten Gewichte getrockneten Thyroproteids mit KHO und sehr geringen Mengen von Salpeter verbrannt (Prof. Sadowen).

Die Eigenschaften des Thyroproteids sind von mir bereits angegeben worden; hier sei nur Folgendes hervorgehoben:

1. Eine aus gereinigtem Thyroprotein hergestellte und mit destillirtem Wasser stark diluirte Lösung wird durch Kohlensäure fast gar nicht gefällt: auch nach 48stündigem Durchleiten eines Kohlensäurestromes durch eine solche mit 10—15facher Menge von destillirtem Wasser diluirte Lösung wird dieselbe nur etwas getrübt; der unansehnliche Niederschlag besteht dabei aus glashellen, durchsichtigen Fäden, welche zuweilen 1—1½ cm lang sind, und aus Klümpchen (zusammengerollten Fäden); die Hauptmasse des Thyroproteids bleibt dabei gelöst.

2. Reines Thyroprotein wird durch Sättigung seiner Lösung mit Kochsalz nicht gefällt; durch Ammonsulfat niedergeschlagenes Thyroprotein löst sich in einer vollgesättigten NaCl -Lösung vollkommen auf.

3. Die Gerinnungstemperatur des Thyroproteids (bei etwa 10procentigem Salzgehalt der Lösung) liegt bei 58° C.

4. Durch Kochen mit einer 5procentigen H_2SO_4 , bezw. HCl-Säurelösung wird das Thyreoprotein gespalten: man kann sich sehr leicht überzeugen, dass dabei in der (besonders enteiweissten) Lösung eine stark reducirende Substanz vorhanden ist. Das muss ausdrücklich gegenüber Bubnow¹⁾ und neuerdings Gourlay²⁾ betont werden. Nicht nur die Trommer'sche Probe fällt dabei stark positiv aus, sondern es gelingt auch leicht, durch Versetzen der enteiweissten Lösung mit Phenylhydrazin und Natriumacetat ein in kleinen schönen Rosetten krystallisirendes Osazon, dessen Schmelzpunkt bei etwa $160^\circ C.$ liegt, zu erhalten.

Durch längeres Kochen des Thyreoproteids mit destillirtem Wasser, bezw. mit diluirten Säuren kann auch nach den von Landwehr³⁾ für das thierische Gummi angegebenen Methoden das ursprüngliche nicht reducirende Kohlehydrat erhalten werden. Es stellt ein weisses oder schwach gelbgefärbtes amorphes Pulver dar, welches nach Kochen mit Säuren, wenn auch schwer, eine alkalische Kupferoxydlösung reducirt und mit Phenylhydrazin ein in Rosetten krystallisirendes und bei etwa $160^\circ C.$ schmelzendes (Pent-?)Osazon liefert.

5. Salzarmes Thyreoprotein wird von einer 2—5- und mehrprocentigen Essigsäurelösung gelöst; wäscht man das mit Am_2SO_4 ausgefällte Thyreoprotein (auf dem Filter) mit 5procentiger Essigsäurelösung, so beginnt es allmählich, in dem Maasse, wie das Salz entfernt wird, in Lösung zu gehen!

6. Aus dem ersten wässrigen Auszuge von Schilddrüsen wird das Thyreoprotein durch Orthophosphorsäure in durchsichtigen geléeartigen Massen ausgefällt; bei vorsichtigem Zusatz der Säure erstarrt die ganze Flüssigkeit zu einer Gelée, welche sich bei Zimmertemperatur später wieder auflöst.

Was nun die physiologischen Eigenschaften des Thyreoproteids betrifft, so muss ich auf meine erste Mittheilung ver-

¹⁾ N. A. Bubnow, Beitrag zur der Untersuchung der chemischen Bestandtheile der Schilddrüse. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. VIII. S. 46.

²⁾ F. Gourlay, The Proteids of spleen and thyroid. The Journal of Physiology. Vol. XIV.

³⁾ Landwehr, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. VIII. S. 122. Bd. IX. S. 368.

weisen¹⁾. Wiederholte Versuche haben nur bestätigt, dass sowohl total, als partiell thyreoidectomirte Thiere nach Einverleibung grösserer Thyroproteid-Dosen (2 g pro kg Körpergewicht) unter Erscheinungen allgemeiner Paralyse zu Grunde gehen. Das Resultat bleibt dasselbe, ob die Thyroproteidlösung (bis auf 38—39° C. erwärmt, selbstverständlich!) in die Blutbahn direct (V. jugularis oder cruralis, bezw. saphena), oder in die Bauchhöhle, bezw. subcutan eingeführt wird, und ob die Versuchsthiere soeben thyreoidectomirt oder schon vor einigen Tagen operirt wurden und in Folge absoluten Hungers keine Krankheitserscheinungen zeigen.

Ich habe schon in der eben erwähnten Mittheilung betont, dass das Thyroproteid nur äusserst selten die acuten Kachexie-Erscheinungen (Tetanie) verursacht, doch treten unter gewissen Bedingungen wenigstens diese letzteren, wie es scheint, constant ein. Das gelingt nemlich nur an ganz alten, partiell thyreoidectomirten Thieren (Hunden, Kaninchen) bei Einverleibung kleiner Dosen.

Folgendes Versuchsprotocoll illustriert diese eigenthümliche Wirkung des Thyroproteids.

Am 5. August 1895 wurden einem 6450 g schweren Hunde um 4 Uhr Nachm. der ganze linke und die unteren $\frac{2}{3}$ des rechten Schilddrüsenlappens exstirpirt. Die Wunde heilte per primam intentionem, und das Thier blieb dauernd gesund.

Am 9. December wiegt der Hund 6380 g und ist munter und gesund. Um 3½ Uhr Nachm. subcutane Injection von 45 cem einer 4procentigen (3mal mit Am_2SO_4 niedergeschlagenen und 5mal 24 Stunden dialysirten) Thyroproteidlösung (vom Rinde). Bis Mitternacht zeigte der Hund keine krankhaften Erscheinungen.

10. December. Gegen 12 Uhr Mittags wird das Thier unruhig, wälzt sich im Käfig herum, bellt ohne nachweisbaren Grund, rührt das gereichte Fleisch nicht an. Um 12½ werden fibrilläre Zuckungen und zeitweise auch klonische Krämpfe in den Masseteren und Temporales bemerkt, der Athem erscheint erschwert, stöhnend. Um 1 Uhr Nachm. war schon das ganze Bild der acuten Kachexie voll ausgebildet: ausser fibrillären Zuckungen und klonischen Krämpfen hauptsächlich in der Kau- und Rumpfmusculatur, trat ausgesprochener spastischer Gang und starke Polypnoe ein; bei Gehversuchen

¹⁾ Mittheil. der Gesellsch. der Kiew. Aerzte, Arbeiten dieser Gesellsch. für das Jahr 1895; auch Wiener med. Wochenschr. No. 19 und 20. 1895.

trat das mit Mühe nur und sehr langsam vorwärts kommende Thier in Folge von Contractur der Flexoren auf die Dorsalfäche der Pfoten, fiel gewöhnlich nach 2—3 Schritten um, und blieb dabei mit gerade vor sich ausgestreckten Extremitäten, sehr häufig athmend, auf der Seite liegen. Allmählich wurden die Zuckungen schwächer, die Athemfrequenz geringer und das Thier beruhigte sich; aber noch um 6 Uhr Nachm. konnte man zeitweise auftretende klonische Krämpfe in der Kaumusculatur bemerken.

Am 10. December war das Thier niedergeschlagen, träge und ging nur unwillig auf Anrufen zu. In den folgenden Tagen erholte es sich vollkommen; nur behielt es eine mit der Zeit an Intensität abnehmende Albuminurie.

Am 10. Februar 1896 wurden demselben vollkommen gesund aussehenden Hunde um 6 Uhr Nachm. 50 ccm einer $4\frac{1}{2}$ procentigen (3mal mit Am_2SO_4 niedergeschlagenen und 6mal 24 Stunden dialysirten) Thyroproteidlösung (von Kalbsdrüsen) sub cutem eingespritzt.

11. Februar. Das Thier ist vollkommen normal; bedeutende Albuminurie. 12. und 13. Februar bestand die Albuminurie, aber in mässigerem Grade, das Eiweissquantum betrug ungefähr 1 pro mille.

14. Februar. Wieder eine Injection von 75 ccm einer 5 procentigen (4mal mit Am_2SO_4 ausgefällt und 6mal 24 Stunden dialysirten) Thyroproteidlösung (aus denselben Drüsen).

15. Februar. Der Hund ist etwas niedergeschlagen, Albuminurie etwa 7 pro mille (nach Essbach), sonst keine Krankheitserscheinungen. Um 9 Uhr Abends werden dem Hunde zum dritten Male 60 ccm der letzterwähnten (5 procentigen) Thyroproteidlösung sub cutem einverleibt. Sogleich nach der Operation ist das Thier sehr niedergeschlagen, trinkt gierig gereichtes Wasser, beginnt aber nach den ersten wenigen Schlucken zu erbrechen, wobei es ganz unverdaute, erst am Morgen genossene Fleischstücke zurückbefördert. Eine halbe Stunde später sind die Kachexie-Erscheinungen sehr stark entwickelt: ausser den oben erwähnten Symptomen traten auch zwei epileptoide Anfälle ein; nach dem zweiten Anfall musste künstliche Athmung eingeleitet werden, das Thier erholte sich darnach ein wenig, die Herzthätigkeit wurde aber immer schwächer und gegen 11 Uhr verendete das Thier¹⁾.

Bei der Section wurde das Unterhautzellgewebe eigenthümlich dick, weiss und glänzend gefunden; Anasarca bestand nicht. In den inneren Organen ausser starker Hyperämie der Nieren nichts Abnormes. Der Schilddrüsenrest sehr blass und gewiss nicht vergrössert.

Das Thyroprotein kann also unter gewissen Umständen das ganze Bild der acuten Kachexie hervorrufen. Dass die Krankheit in latentem Zustande, so zu sagen, bestehen kann, beweist das

¹⁾ Ein am 5. December 1895 ebenso partiell thyroideotomirtes junges Thier (6890 g schwer) erhielt am 10. Februar 1896 50 ccm derselben $4\frac{1}{2}$ procentigen Thyroproteidlösung und ging schon am 12. Februar unter Erscheinungen allgemeiner Paralyse zu Grunde.

sofortige Auftreten der Kachexie-Symptome nach der letzten Einspritzung des Thyroproteids.

Ob diese eigenthümliche Wirkung des Thyroproteids davon abhängt, dass es die Schilddrüse erschöpft und zu gleicher Zeit die Nieren schädigt, bezw. infiltrirt, wodurch die Tetanie erzeugenden Gifte sich in grösserer Menge anhäufen können, muss ich einstweilen dahingestellt sein lassen: vielleicht liegt eben in der sich entwickelnden Albuminurie der Grund des verzögerten Auftretens der Kachexie nach wiederholten Einspritzungen des Thyroproteids. Ich verfüge einstweilen nur noch über (ausser dem erwähnten) zwei dergleichen Versuche: auch da wurden dieselben Erscheinungen beobachtet, nemlich Albuminurie und Auftreten der Tetanie-Symptome erst nach wiederholter Einverleibung des Thyroproteids.

III. Ist das Thyroprotein ein Schilddrüsensecret?

Die so eben angeführten Versuche und noch manche andere Beobachtungen lassen mit grosser Wahrscheinlichkeit vermuthen, dass das Thyroprotein kein Schilddrüsensecret ist.

Von Beobachtungen einiger Autoren, welche diese Vermuthung bekräftigen, will ich hier nur folgende anführen:

1. Schneider, Dohrn¹⁾ u. A. notiren, dass die Schilddrüse des *Ammocoetes* einen in den Darmkanal mündenden Ausführungsgang besitzt. Durch diesen Gang entleert die Drüse „Schleim“, welchem Dohrn Verdauungs-Eigenschaft zuzuschreiben geneigt ist. Vergegenwärtigt man sich aber, dass bei erwachsenen Exemplaren desselben Fisches, — beim *Petromyzon*, — die Schilddrüse ihren Ausführungsgang verliert und die wohlbekannte acinöse Gestalt bekommt, so wird der Schluss berechtigt, dass auch beim *Ammocoetes* die Thyreoeida kein Verdauungssecret, sondern das sogenannte „Colloid“ liefert. Nehmen wir nun an, dass die Thyreoeida des *Ammocoetes* einstweilen die Eigenschaft, das Thyroprotein²⁾ zu entgiften, noch nicht besitzt,

¹⁾ Dohrn, Mittheilungen aus der zoolog. Station zu Neapel. Bd. VI. 1886. S. 48, 52 und 63.

²⁾ Das Thyroprotein stellt nemlich die weitgrösste Menge des Schilddrüsencolloids dar: bei einigermaassen vorsichtiger Handhabung der angegebenen Darstellungsmethode kann man sehr leicht Thyroprotein-

so erklärt sich das von den erwähnten Autoren constatirte Factum einfach und ungezwungen: Die *Petromyzon*larve muss die Schilddrüsen-Absonderung aus dem Körper eliminiren, um nicht mit ihr vergiftet zu werden.

2. Rosenblatt¹⁾ fand im Harn und in den Nieren total thyreoidectomirter Hunde Gebilde, welche er auf Grund eingehender Untersuchungen für vollkommen mit dem „Schilddrüsencolloid“ identisch erklärte.

Wäre aber das „Schilddrüsencolloid“ ein spezifisches Secret der Thyreidea, wie könnte es dann in die Nieren und den Harn entdrüster Thiere gelangen?!

3. Andersson²⁾ kommt auf Grund seiner sorgfältigen histologischen Untersuchungen zu dem Schlusse, dass die Schilddrüse zwei verschiedene Secrete liefert: ein stark tingirbares „chromophiles“ und ein nicht färbbares „chromophobes“ Secret, welche verändernd auf einander einwirken. „Die chromophoben Secretbläschen bersten und ihr Inhalt löst die chromophilen Kügelchen auf.“

Bemerkt muss dabei werden, dass das chromophile Secret von Andersson dem Colloid anderer Autoren [Langendorff³⁾, Biondi⁴⁾, Hürthle⁵⁾ u. A.] entspricht.

4. Christiani⁶⁾ u. A. überzeugten sich, dass die normale Schilddrüse bedeutend an Grösse abnimmt, wenn man die betreffenden Thiere mit Schilddrüsenpräparaten füttert. Diese Grössenveränderung beruht zweifelsohne auf Schwund, bezw. Abnahme der in den Schilddrüsenalveolen vorhandenen Colloidmengen.

5. Langhans⁷⁾ schreibt bezüglich eines ihm von Kocher

mengen gewinnen, welche mehr als 50 pCt. des Gewichtes der in Arbeit genommenen Drüsen betragen.

¹⁾ Rosenblatt, Archiv. des scienc. biolog. T. III. No. 1. 1894.

²⁾ Andersson, Archiv f. Anatomie und Physiologie (Anat. Abth.). 1894. S. 204 u. 215.

³⁾ Langendorff, Arch. f. Anat. und Physiol. (phys. Abth.). Supplem. 1889.

⁴⁾ Biondi, Berl. klin. Wochenschr. 1888.

⁵⁾ Hürthle, Pflüger's Arch. f. d. gesammte Physiol. Bd. 56. (Vergl. auch S. 29—30.)

⁶⁾ Christiani, Arch. de phys. norm. et path. 1896.

⁷⁾ Langhans, Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1895. S. 49.

zur Untersuchung übermittelten Colloidkropfes, welcher einer mit Schilddrüsen behandelten Frau entnommen worden ist: „Auffallend ist, dass ein gutes Drittel derselben (der Alveolen) nicht vollständig von Colloid ausgefüllt, sondern entweder ganz leer ist, — so namentlich einzelne recht grosse und Gruppen von 10, 20 und mehr mittelgrossen, — oder sie enthalten nur wenig Colloid, das nur $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$ des Lumens ausfüllt und entweder einer Seite der Wand anliegt, oder auch mitten im Lumen. In einzelnen grossen Alveolen ist bläulicher Inhalt (Mucin) mit zahlreichen grossen, kleinen bis kleinsten rothen (Eosin) Colloidkugeln, als wenn der colloide Inhalt hier zerfallen und in den leeren Bläschen resorbirt wäre“¹⁾.

Aus dem sub 3, 4 und 5 Angeführten folgt mit grosser Wahrscheinlichkeit:

1. dass das Schilddrüsencolloid wirklich durch ein eigenartiges Secret der Thyreoideazellen verändert wird; auch war sehr wahrscheinlich der „bläuliche Inhalt“, welchen Langhans in den Alveolen des von ihm untersuchten Kropfes vorfand, nicht Mucin, sondern nur solches verändertes und aufgelöstes Colloid, dafür sprechen die von ihm noch unverändert ange troffenen Colloidreste.

2. dass das Colloid aus den Schilddrüsenacinis verschwindet der Substitution ungeachtet (wenn nicht propter eam!), obwohl diese letztere die Bedürfnisse des Organismus an dem specifischen Schilddrüsensecret vollkommen zu decken im Stande ist. Die Möglichkeit, total entdrüste Thiere beliebig lange am Leben zu erhalten [Roos²⁾, Lanz³⁾ u. A.] sowie die erfolgreiche Behandlung zahlreicher Myxödemkranker liefern diesbezüglich genügenden Beweis.

Wenn schon die mitgetheilten Beobachtungen, denen ich noch mehrere hinzufügen könnte, zu dem Schluss berechtigen, dass das Schilddrüsencolloid kein Secret der Thyreoidea ist, so gewinnt diese These noch mehr an Wahrscheinlichkeit, wenn man bedenkt, dass der „parenchymatöse“, „einfach hyperplastische“,

¹⁾ Cursiv im Original.

²⁾ Roos, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 21. 1895.

³⁾ Lanz, Mittheilungen aus d. Kliniken und med. Institut. der Schweiz. 1895. III. Reihe. Heft 8. S. 50.

d. h. in seiner Entwicklung noch nicht weit vorgeschrittene Colloiddropf durch dasselbe Mittel — das Thyrojoдин — günstig beeinflusst wird, wie das Myxödem [Baumann-Roos¹⁾, Bruns²⁾, Leichtenstern³⁾, Ewald⁴⁾, Henning⁵⁾].

Wollte man mit „Struma parenchymatosa“, „St. follicularis“, „einfach hyperplastischer Kropf“ u. s. w. die proliferirenden Adenome und Cysto-Adenome von Wölfler⁶⁾ bezeichnen, so wäre absolut unverständlich, auf welche Weise die substituirte Schilddrüse oder das Thyrojoдин die atypisch wuchernden Thyreoideazellen vernichten oder auch nur zügeln könnten!

Die Zugänglichkeit der meisten Kröpfe der Schilddrüsen-therapie [nach Bruns⁷⁾, Kocher⁸⁾, Ewald⁹⁾ u. A. werden von den gutartigen Strumen nur der fibröse, der cystische und der Basedowkropf — letzterer in seiner „reinen“ Form enthält aber auch kein Colloid! (Greenfield¹⁰⁾, auch Renaut¹¹⁾) — von dieser Therapie nicht beeinflusst]; die Veränderungen, welche sowohl in der gesunden, als auch in der kropfig veränderten Schilddrüse unter der Substitution eintreten (S. 241); das Recidiviren des Kropfes nach Aussetzen der Behandlung; das Zurückbleiben von „Knoten“, welche aus fibrös, cystisch und anderweitig degenerirtem und metamorphosirtem Schilddrüsen- gewebe bestehen nach „Heilung“ des Kropfes [Bruns¹²⁾],

¹⁾ Baumann u. Roos, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 21. S. 487.

²⁾ Bruns, Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 17. Vereins-Beilage. S. 85.

³⁾ Leichtenstern, Vergl. Baumann u. Roos, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 21. S. 487.

⁴⁾ Ewald, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 21. S. 493.

⁵⁾ Arth. Henning, Münch. med. Wochenschr. 1896. Ref. im „Wratsch“. 1896. S. 402. No. 14.

⁶⁾ Wölfler, Ueber die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. XXIX. 1883.

⁷⁾ Bruns, Deutsche med. Wochenschr. 1894. S. 785.

⁸⁾ Kocher, Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1895. No. 1.

⁹⁾ Ewald, Die Erkrankungen d. Schilddrüse, Myxödem und Cretinismus. Spec. Path. und Therapie von Nothnagel. Bd. XXII. 1896. S. 113.

¹⁰⁾ Greenfield, On some diseases of the thyroid gland. British med. Journal. 1893.

¹¹⁾ Renaut, Gaz. hebdom. 1889. Vergl. auch Schmidt's Jahrbücher 241—249.

¹²⁾ Bruns, Deutsche med. Wochenschr. 1896. (Vereins-Beilage.) S. 85.

all' das lässt keine andere Erklärung zu, als dass nur das in den Alveolen angehäuften Colloid der Therapie zugänglich ist!

Dass auch Cysten¹⁾, bisweilen wenigstens, nicht unbeeinflusst bleiben, lehrt die oben mitgetheilte Beobachtung von Langhans; wenn dessen ungeachtet die Cyste bestehen bleibt, so muss die Ursache davon nur darin gesucht werden, dass die Abflusswege für die entstehende Flüssigkeit durch die dicke und in ihrer Struktur veränderte Cystenwand gesperret sind: colloide Stoffe²⁾ können eben wahrscheinlich nur auf dem Wege der Lymph-, nicht aber der Blutgefässe resorbirt werden³⁾).

¹⁾ In den besten und neuesten Lehrbüchern der physiologischen Chemie wird noch immer das Colloid der Schilddrüse mit dem „Colloide“ verschiedener Cysten und Geschwülste (Ovarialtumoren, Colloidkrebsen u. s. w.) zusammengeworfen, als ob diese Stoffe identisch wären (Vergl. Hammarsten's Lehrb. d. phys. Chem. Wiesbaden 1891. S. 110; Halliburton-Kaiser's Lehrb. d. chem. Phys. u. Path. S. 577.). Auch bei Neumeister (Lehrb. d. phys. Chemie. Jena 1895. II. Theil. S. 111) finden wir folgende Zeilen: „In der pathologisch veränderten Schilddrüse bei „Struma cystica“ hat man darin neben viel Eiweissstoffen auch eine Mucoids substanz und grosse Mengen von Cholestearin gefunden.“ Neumeister beruft sich dabei auf Liebermann (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1874. S. 436), der in einer Cyste der Halsgend die Anwesenheit von Paralbumin nachgewiesen hat.

Möglich ist es, dass die Schilddrüse ebenso, wie z. B. das Ovarium, colloid degenerirt werden kann; in der Regel, wie es scheint, besteht aber der Cysteninhalte auch bei „Struma cystica“ nur aus dem für die gesunde Schilddrüse charakteristischen Colloid. Ich hatte Gelegenheit, zweimal hühnereigrosse Strumacysten zu punctiren; der entleerte Inhalt bestand fast ausschliesslich aus dem Thyroproteide, d. h. aus einem, durch halbe Sättigung mit Am_2SO_4 fällbaren und auch den sonstigen Eigenschaften nach mit dem Thyroproteid identischen Stoffe; Paralbumin konnte ich beide Male nicht finden.

²⁾ Notkin, Zur Frage über die Entstehung der Bauchhöhlenwassersucht. Kiew 1890. Dissert. (russisch), auch Wiener klin. Wochenschr. 1888. No. 34.

³⁾ Aus diesem Grunde wäre die Beobachtung von Hürthle, welcher präformirte Abflusswege für das Colloid in den Schilddrüsenacinis nachgewiesen haben will, von ausserordentlicher Bedeutung. Leider ist sie bis jetzt noch nicht bestätigt worden.

Wenn also bezüglich der Struma angenommen werden darf (eigentlich muss), dass sie ihre Entstehung¹⁾ einer übermässigen Colloidanhäufung verdankt, wie steht es denn mit dem Myxödem?

Strikte Beweise zu liefern, dass auch das Myxödem durch das „Colloid“ verursacht wird, erlauben einstweilen die ungenügenden Untersuchungen der Myxödeminfiltrate nicht; es fehlt aber dennoch nicht an Gründen, welche diese Vermuthung unterstützen.

Ord²⁾, Horsley³⁾, Halliburton⁴⁾ u. A. kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schlusse, dass der eigenthümliche, das Myxödem verursachende Stoff Mucin sei.

Das Mucin wird hauptsächlich durch zwei ihm zukommende Eigenschaften charakterisirt: durch das in seinem Moleküle enthaltene Kohlehydrat, welches nach Säureeinwirkung eine reducirende Substanz liefert, und zweitens durch seine Nichtlöslichkeit in Essigsäure.

Ob die myxödematösen Infiltrate auf das Vorhandensein eines abspaltbaren Kohlehydrats untersucht worden sind, darüber finde ich keine Angaben in der mir zugänglichen Literatur.

Die anderen Eigenschaften des Mucins, seine Nichtlöslichkeit in Essigsäure, sowie die ihm unter Umständen zukommende Zähflüssigkeit, kommen aber auch den Nucleoalbuminen zu. Halliburton⁵⁾ macht darauf in seinem später erschienenen Werk besonders aufmerksam und verhält sich nun der „Mucintheorie“ gegenüber sehr ablehnend. Directe Versuche, welche an entdrüsteten Thieren angestellt worden sind, lieferten den Beweis, dass das Mucin mit der Cachexia thyreopriva nichts zu thun hat [Heinaz⁶⁾]. Auch andere Forscher konnten diesen Stoff in Myxödem-Infiltraten nicht nachweisen⁷⁾.

¹⁾ Wir haben hier selbstverständlich nur die Pathologie, durchaus nicht die Aetiologie im Sinne!

²⁾ Ord, Transactions of the internat. med. Congress. (VII. Session London 1881.) Vol. I. p. 124. Vergl. auch Report on Myxoedema. p. 183.

³⁾ Horsley, Report on Myxoedema. p. 77, 83.

⁴⁾ Halliburton, l. c. p. 47.

⁵⁾ Halliburton-Kaiser's Lehrbuch der chem. Physiol. und Pathol. Heidelberg 1893. S. 525 und besonders S. 529.

⁶⁾ Heinaz, a. a. O. S. 51.

⁷⁾ Vergl. Ewald, Spec. Path. und Ther. von Nothnagel. Bd. 22. S. 21, 131, 162.

Erinnern wir uns jetzt an die mit dem Thyroprotein angestellten Versuche, welche beweisen, dass dieser Stoff giftig ist, und zwar dass seine physiologischen Eigenschaften denen des Myxödemgifts sehr ähnlich sind; dass ihm ferner eine besondere geléeartige Beschaffenheit zukommt; dass auch er ein abspaltbares Kohlehydrat in seinem Molekül enthält; dass er nach noch so langem Verweilen unter Alkohol durch kaustische Alkalien, bezw. Kalk- oder Barytwasser, wenn auch spärlich, gelöst werden kann, und endlich, dass das Thyroprotein die Hauptmenge der Colloidbestandtheile ausmacht und dass auf dasselbe eben das Thyrojodin seine spezifische Wirkung übt, so wird der Schluss sehr nahe gelegt, dass auch die Myxödeminfiltrate aus Thyroprotein bestehen.

Dass die Schilddrüse, bezw. das in derselben enthaltene Thyrojodin nicht darum Myxödem heilen, weil sie einfach den Stoffumsatz im Organismus der betreffenden Kranken beeinflussen, geht schon daraus hervor, dass die Myxödemkranken sich nach erfolgreicher Behandlung kräftig und „wie neu geboren“ fühlen, insbesondere aber aus der Beeinflussung des Knochenwachstums und der Organentwicklung, welche an cretinischen Subjecten (sporadischem Cretinismus, bezw. Myxoedema juvenile) von vielen Autoren wahrgenommen und bestätigt worden ist.

Dass auch der Kropf spezifisch beeinflusst wird, beweisen schon die minimalen Thyrojodinemengen, welche erforderlich sind, um einen positiven, greifbaren therapeutischen Effekt zu erzielen. Spezifische Mittel können aber nur spezifischen Giften vollkommen entgegenwirken, und auch aus diesem Grunde ist es am wahrscheinlichsten, dass das Myxödem durch das „Colloid“ der Autoren, d. h. durch das Thyroprotein verursacht wird.

Ist es aber wirklich so, verursacht das Thyroprotein in der That Kropf und Myxödem, so kann es eo ipso kein Schilddrüsensecret sein und muss als Excret, als Produkt des allgemeinen Stoffumsatzes betrachtet werden.

IV. Eine Hypothese über die Schilddrüsenfunction.

Eingehende Untersuchungen der therapeutisch wirksamen Bestandtheile der Thyreoiden haben zur Entdeckung von zwei

verschiedenen specifisch wirksamen Stoffen geführt: 1) des Thyreoantitoxins (Fränkel) und 2) des Thyrojdins (Baumann).

Untersuchungen, welche zur Eruirung der eigenartigen, die strumiprive Kachexie verursachenden Gifte angestellt worden sind, lieferten ihrerseits den Beweis, dass im Organismus entdrüster Thiere zweierlei giftige Stoffe vorhanden sind: 1) Toxine nicht eiweissartiger Natur, welche die tetanischen Krämpfe verursachen, 2) ein giftiger Eiweissstoff, welcher höchst wahrscheinlich mit dem Thyroprotein identisch ist und in der Pathogenese des Myxödems eine Rolle spielt.

Dass das Thyreoantitoxin, als Base, die Toxine binden kann (diese letzteren besitzen in der That schwach saure Eigenschaften) und, sich mit denselben vereinigend, sie zu entgiften im Stande ist, beweist das Thierexperiment deutlich genug: die an tetanischen Krämpfen leidenden Thiere erholen sich sehr rasch nach Einverleibung sowohl des Thyreoantitoxins [Fränkel¹⁾], als auch eines wässrigen und enteissigten Schilddrüsenextracts (eigene Versuche). Dass das Thyrojodin dagegen die Krämpfe gar nicht zu beeinflussen im Stande ist, geht mit Evidenz aus den Versuchen von Gottlieb²⁾ hervor: das Thyrojodin kann also die Tetanie-Toxine nicht entgiften.

Die eine Function der Schilddrüse besteht daher in der Lieferung des Thyreoantitoxins, welches im Blute direct, in der Norm aber wahrscheinlich nur in den Schilddrüsenalveolen auf die Tetanie-Toxine einwirkt und sie entgiftet.

Wie wird aber das Thyroprotein entgiftet?

Man würde ganz rathlos dieser Frage gegenüber stehen, wenn man mit Prof. Baumann³⁾ annehmen wollte, dass die Eiweissstoffe der Schilddrüse, also auch das Thyroprotein, sich direct mit dem Thyrojodin verbinden. Es liegt eben aller Grund vor, anzunehmen, dass das Thyroprotein nur in Folge seines colossalen Molekulargewichts deletär wirkt; würde es sich aber noch mit dem complicirten zusammengesetzten Thyrojodin verbinden, so müsste sein Molekül ja noch grösser werden.

¹⁾ Fränkel, Wiener med. Blätter. 1895. No. 48.

²⁾ Gottlieb, Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 15.

³⁾ Baumann und Roos, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 21. S. 486.

Fortgesetzte Untersuchungen der chemischen Bestandtheile der Schilddrüse werfen aber auch auf diese Function der Thyreoidea ein genügend klares Licht.

Aus den bahnbrechenden Untersuchungen von Baumann ist ersichtlich, dass in der Schilddrüse ein Theil des Thyro-jodins in freiem Zustande vorhanden ist¹⁾; andererseits überzeugte ich mich, dass in demselben Organ, und zwar in nicht unbeträchtlicher Quantität, ein eigenartiger Stoff auch im freien Zustande enthalten ist, welchem die Eigenschaften des im Thyroproteid enthaltenen Kohlehydrats zukommen.

Zur Gewinnung dieses Stoffes verfährt man am einfachsten auf folgende Weise:

Das erste wässerige Schilddrüsenextract, aus welchem das Thyroproteid bis auf Spuren durch halbe Sättigung mit Am_2SO_4 ausgefällt und abfiltrirt (bezw. abcentrifugirt) worden ist, wird nun mit demselben Salze vollgesättigt und die ausgefallenen Albuminstoffe werden durch Filtration entfernt²⁾. Das ganz

¹⁾ Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 21. S. 485.

²⁾ Anhangsweise sei hier ein in der Schilddrüse enthaltenes Nucleoalbumin erwähnt. Zur Darstellung desselben ist es rathsamer, von einem schwach alkalischen Auszuge (1 : 1000 KHO) der durch längere Zeit mit Alkohol behandelten Schilddrüsen auszugehen. Unter Alkoholeinwirkung wird eben die weitgrösste Menge des Thyroproteids in einen unlöslichen Zustand übergeführt und bei kurzer Einwirkung des Alkali geht fast nur das Nucleoalbumin in Lösung. Durch schwaches Ansäuern (überschüssige Säure scheint diesen Stoff nicht nur aufzulösen, sondern auch zu zersetzen) wird dieser Stoff aus der filtrirten Lösung ausgefällt, gut mit destillirtem Wasser zuerst durch Decantiren und dann auf dem Filter gewaschen, gesammelt und noch 2—3 mal in schwachem Alkali gelöst und durch Säurezusatz gefällt. Nach Waschen mit Alkohol und Aether und Trocknen bis zu constantem Gewichte erwies sich der in Frage stehende und die charakteristischen Eiweissreactionen gebende Stoff stark phosphorhaltig: er enthält nicht weniger als 1,5 pCt. P in organischer Verbindung (Prof. Sadowne). Dieses Nucleoalbumin, welches nur in kleinen Quantitäten gewonnen werden kann, enthält stets Jod (wahrscheinlich aber nur als Beimengung), von dem es durch die angegebene Methode nicht befreit werden kann.

Das zweite und dritte „Thyroprotin“ von Bubnow (Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. VIII. S. 42) und das unlängst von Morkotun [Ueber einen phosphorhaltigen Eiweissstoff der Schilddrüse u. s. w. „Wratsch“ 1895. S. 1028 (russisch)] beschriebene „Thyreonnucleoalbumin“

klare, gelbgefärbte Filtrat, welches keine Eiweiss Spuren mehr enthält, wird mit frisch gefälltem Bariumcarbonat [bezw. $\text{Ba}(\text{HO})_2$] vom Ammonsulfat befreit, vom Bariumsulfat abfiltrirt und auf dem Wasserbade stark eingeengt. Das zuletzt erhaltene, dunkelbraun gefärbte Evaporat wird nun am besten direct in die 8—10fache Menge von 97procentigem Alkohol filtrirt. Schon der erste in den Alkohol hineinfallende Tropfen verursacht eine beträchtliche Trübung, die von einem dabei entstehenden flockigen Niederschlage herrührt. Nach einiger Zeit ruhigen Stehens sammelt sich ein gelber, klebriger Niederschlag, der am Boden und an den Wänden des betreffenden Gefässes so fest haftet, dass die darüber stehende Flüssigkeit fast ohne Verlust an dem Stoffe abgegossen werden kann. Der erhaltene Niederschlag wird in einigen Cubikcentimetern destillirten Wassers gelöst und wieder mit Alkohol ausgefällt; nach einer paarmaligen Wiederholung dieser Procedur wird er endlich auf ein mit absolutem Alkohol angefeuchtetes Filter gebracht und zuerst mit Alkohol und dann mit wasserfreiem Aether gewaschen, wobei er dennoch noch so anhaltendem Waschen seine gelbe Färbung behält, höchstens wird dieselbe etwas blässer. Dieser Stoff ist sehr hygroskopisch und klebrig. Aus einer ziemlich concentrirten wässrigen Lösung wird er durch Ammonsulfat in gelben Flocken gefällt; diese bleiben aber in der Salzlösung suspendirt und können auch nicht abfiltrirt werden, weil sie Anfangs zusammen mit der Salzlösung durch das Filter laufen, nach einiger Zeit aber die Poren desselben so verkleben, dass die zu filtrirende Flüssigkeit nur äusserst langsam durchzusickern beginnt. Eine schwächere Lösung dieses Stoffes (bis zu 1 pCt.) wird durch Sättigung mit Am_2SO_4 nicht verändert.

Dieser Stoff ist vollkommen jodfrei, giebt keine Eiweissreactionen und ähnelt am meisten dem thierischen Gummi von Landwehr, dem analog es sich mit Kupfer-, Eisen- und, wie es scheint, auch Bleioxyd verbindet. Durch Schwefelammonium, bezw. -wasserstoff können diese Verbindungen von den Metallen nicht befreit werden: die entstehenden Schwefelmetalle bleiben in der Flüssigkeit suspendirt und können nicht abfiltrirt werden.

sind Gemenge, welche hauptsächlich aus Thyroprotein und dem eben erwähnten Nuclealbumin bestehen: sie reduciren nach Kochen mit Säuren eine alkalische Kupferoxydlösung daher sehr schön und reichlich.

Mit Schwefel- oder Salzsäure (bis zu 5pCt. zugesetzt) gekocht, reducirt die Lösung dieses Stoffes (den wird er Bequemlichkeit halber und bis seine Identität mit dem Landwehr'schen Gummi festgestellt wird, Thyrogummin nennen werden), wenn auch schwer, eine alkalische Kupferoxydlösung, und mit Phenylhydrazin-Natriumacetat versetzt, liefert dieselbe ein in schönen, kleinen Rosetten krystallisirendes Osazon, welches bei etwa 160° C. schmilzt.

Da nun dieses Osazon seiner Krystallisationsform und der Schmelzungstemperatur nach vollkommen mit dem aus dem Thyroprotein darstellbaren Osazon gleich ist, so erscheint der Schluss nicht unberechtigt, dass das Thyrogummin mit dem vom Thyroprotein abspaltbaren Kohlehydrat identisch ist.

Das freie Vorhandensein eines der Thyroproteincomponenten — des Thyrogummins — in der Schilddrüse zwingt uns zu der weiteren Annahme, dass das Thyroprotein in den Thyreoidea-cinis gespalten wird. Ausserhalb des Organismus findet diese Spaltung unter Bedingungen statt, welche hydrolytische Prozesse, wie längeres Kochen mit Wasser, Einwirkung schwacher Säuren u. s. w. voraussetzen, im Thierkörper können aber solche Umsetzungen nur durch Fermente bewerkstelligt werden. Daraus folgt, dass in der Schilddrüse ein Enzym vorhanden sein muss.

Directe Versuche, welche mit gereinigtem Thyroprotein angestellt worden sind, scheinen diesen Schluss vollkommen zu bestätigen. Obwohl diese Versuche erst unlängst begonnen worden sind, scheint es schon jetzt behauptet werden zu können, dass in der Thyreoidea in der That ein Enzym vorhanden ist: in einer aus gereinigtem Thyroprotein bereiteten Lösung kann unter Zusatz einer kleinen Menge eines guten Schilddrüsen-extractes nach einiger Zeit, zugleich mit der Abnahme der mit Ammonsulfat fällbaren Thyroproteinmenge, die Anwesenheit eines gummiähnlichen Stoffes nachgewiesen werden, was bis dahin, d. h. ohne Zusatz des Extractes, ohne Erwärmen des Gemenges (bis zu 40° C.), bei nicht entsprechender Reaction u. s. w., nicht gelingt.

Eingehendere Versuche werden hoffentlich bald Aufschluss auch darüber geben, welche Stoffe aus dem Thyroprotein dabei entstehen; einstweilen sind wir nur zu der Annahme berechtigt, dass unter Enzym-Einwirkung das Thyroprotein in den Schild-

drüsenalveolen gespalten wird, wobei das eine seiner Componenten — das Kohlehydrat — frei wird, das andere — das Eiweissatom — dagegen sich wahrscheinlich mit dem Thyrojodin vereinigt.

Die zweite Function der Schilddrüse würde also darin bestehen, dass sie das giftige Eiweissprodukt des allgemeinen Stoffumsatzes — das Thyroproteid — aus dem Blute sammelt und vermittelt eines ihr eigenen Enzyms in seine Bestandtheile spaltet, wobei das Eiweisscomponent sich mit dem Thyrojodin vereinigt. Dadurch wird das Thyroproteid nicht nur entgiftet, sondern zu einem für gewisse Organe sehr wichtigen Stoff umgewandelt.

Unsere Auffassung der Schilddrüsenfunction gestattet auch manche für die Therapie sehr wichtige Ableitung.

Dass das Thyrojodin allein Myxödem zu heilen vermag, — auch ich habe einen sehr schönen und prompten Erfolg an einer Myxödemkranken zu verzeichnen, — findet seine Erklärung einfach darin, dass, wie oben gezeigt worden ist, dem Organismus dieser Kranken ein gewisses Quantum noch functionsfähigen Schilddrüsenparenchyms zu Gebote steht. Bei der acuten strumipriven Kachexie dagegen, wo der Körper bestenfalls nur noch auf unbedeutende Schilddrüsenreste oder unansehnliche atypische accessorische Drüsen angewiesen ist, wird wahrscheinlich das Thyrojodin sammt dem Thyreoantitoxin für erfolgreiche Behandlung der Kranken nicht ausreichen. Auch werden wahrscheinlich in praxi weit vorgeschrittene Myxödemfälle vorkommen, wo man, wie das schon Gottlieb¹⁾ äusserte, zu einem guten Schilddrüsenpräparat, das auch das eigenartige Thyreoidea-Enzym enthält, Zuflucht zu nehmen gezwungen sein wird!

Zum Schlusse sei mir noch gestattet, Herrn Prof. Dr. A. A. Sadowen und seinem ersten Assistenten, Herrn Dr. S. S. Salaskin, für das durchaus liebenwürdige Entgegenkommen, das mir ihrerseits stets zu Theil geworden ist, sowie für die bereitwillige Ausführung einer Reihe von Elementaranalysen auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszudrücken.

¹⁾ Gottlieb; Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 237.

Literatur.

- Albert, Wiener med. Presse. 1882.
- Andersson, Archiv f. Anatomie und Physiol. (Anat. Abth.) 1894.
- Autokratow, Einfluss der Schilddrüsen-Exstirpation auf das Nervensystem bei Thieren. Dissertation. St Petersburg 1888. (Russisch.)
- Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 21. 1895/96.
- Billroth, Vergl. v. Eiselsberg, Ueber Tetanie u. s. w.
- Biondi, Berl. klin. Wochenschr. 1888.
- Bircher, Ergebnisse der allgem. Aetiologie der Menschen- und Thierkrankheiten von Lubarsch und Ostertag. Wiesbaden 1896.
- Bornhaupt, Vergl. Report on Myxoedema. Chir. Wjestnik. 1885.
- Bruns, Deutsche med. Wochenschr. 1894 und 1895.
- Bubnow, Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. VIII. 1883/84.
- Christiani, Arch. de Physiol. norm. et path. 1893, 1895, 1896.
- Dohrn, Mittheilungen aus der zoologischen Station zu Neapel. Bd. VI. 1886.
- v. Eiselsberg, 1) Ueber Tetanie im Anschlusse an Kropf-Operationen. Samml. med. Schriften. Wien 1890. — 2) Wiener klin. Wochenschr. 1892. — 3) Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Chir. 22. Congr. 1893.
- Ewald, Specielle Path. und Therap. von Nothnagel. Bd. 22. Vergl. auch Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 17 (Vereins-Beilage).
- Fano e Zanda, Archivio per le scienze mediche. T. 13. 1889. Cit. nach Gley, Arch. de Physiol. 1895.
- Fränkel, Wiener med. Blätter. 1895. No. 48.
- v. Frankl-Hochwart, Die Tetanie. Berlin 1891.
- Fuhr, Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. 1886.
- Greenfield, British med. Journal. 1893.
- Gley, Archives de Physiol. norm. et path. 1892, 1893, 1895.
- Gottlieb, Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 15.
- Gourlay, Journal of Physiology. Vol. XIV, XVI.
- Gruber, Dieses Archiv. Bd. 66. 1876.
- Halliburton, 1) Report on Myxoedema. — 2) H. Kaiser's Lehrb. der chem. Phys. u. Path. Heidelberg 1893.
- Hammarsten, Lehrb. der phys. Chemie. Wiesbaden 1891.
- Heinaz, Altes u. Neues von der Schilddrüse. St. Petersburg 1894. Dissert. (russisch).
- Henning, Münch. med. Wochenschr. 1896. Referat im „Wratsch“. 1896. No. 14.
- Hoffmeister, Beiträge z. klin. Chirurgie. Bd. XI. 1894.
- Horsley, 1) Internat. Beiträge. Festschrift f. R. Virchow. 1891. Bd. I. — 2) Report on Myxoedema. — 3) The Lancet. 1886. T. I.
- Hürthle, Arch. f. d. gesammte Physiol. v. Pflüger. Bd. 56. 1894.
- Kadyi, Arch. f. Anatomie u. Entwicklungsgesch. (Anat. Abth.) 1879.
- Kocher, 1) Arch. f. klin. Chirurgie v. Langenbeck. Bd. 29. 1883. — 2) Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1895. No. 1 u. 2. — 3) Report on Myxoedema.
- Landwehr, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. VIII u. IX.

- Langendorff, Arch. f. Anat. u. Physiol. (Phys. Abth.) Suppl. 1889.
- Langhans, Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte. 1895. No. 2.
- Lanz, Beiträge z. Schilddrüsenfrage. Mitth. aus den Kliniken und med. Instituten d. Schweiz. 1895. III. Reihe. 8. Heft.
- Leichtenstern, Vergl. Baumann, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 21.
- Liebermann, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1874.
- Mikulicz, Wiener med. Wochenschr. 1886.
- Morkotun, „Wratsch“. 1895.
- Moussu, Mémoires de la Soc. de Biologie. 1892. Cit. nach Gley, Arch. de Phys. 1892.
- Müller, Journ. f. prakt. Chemie. Bd. 103. 1868. Cit. nach Morochowez, Einheit der Proteinstoffe. Moskau 1892. Bd. I. Th. I. S. 457. (Russisch).
- Neumeister, Lehrb. d. phys. Chemie. Jena 1895. II. Theil.
- Nicolas, Compt. rend. de la Soc. d. Biol. 1894.
- Notkin, 1) Wiener med. Wochenschr. 1895; ausführl. in d. Arbeiten d. Gesellschaft Kiewer Aerzte. 1895 (russisch). — 2) Wiener klin. Wochenschr. 1888; zur Frage über die Entsteh. der Bauchhöhlenwassersucht. Kiew 1890. Dissert. (russisch).
- Ord, Transactions of the intern. med. Congr. VII. Sess. London 1881. Vol. I. Vergl. auch Report on Myxoedema.
- Orecchia s. Sanquirico.
- Physalix, Compt. rend. de l. Soc. d. Biolog. 1894.
- Renaut, Gaz. hebdom. 1889.
- Report of a Committee of the Clinical Society of London nominated December 14, 1883, to investigate the subject of Myxoedema. Clinical Society's Transactions Supplement to Vol. XX. London 1888.
- Reverdin, Revue méd. de la Suisse rom. 1887.
- Rogowitsch, 1) Arch. de Physiol. 1888; Universit. Iswestija. Kiew 1888. — 2) Beiträge z. path. Anat. und allg. Path. von Ziegler. Bd. IV. Vergl. auch Stieda.
- Roos, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 21. 1895/96.
- Rosenblatt, Arch. d. Scienc. biologiques. Petersbourg 1874. T. III.
- Sanquirico e Orecchia, Centralbl. f. Physiol. 1887.
- Schiff, Revue méd. de la Suisse rom. 1884.
- Stieda, Beiträge z. path. Anat. u. allg. Path. Bd. VII.
- Streckeisen, Dieses Archiv. Bd. 103.
- Vermehren, Vergl. Ewald, Spec. Path. u. Ther. v. Nothnagel. Bd. 22.
- Vollmann, Ueber einen Fall v. geheiltem Myxödem nach Kropf-Operation. Würzburg 1893. Dissert.
- Wölfler, Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 29. 1883. Vergl. auch Report on Myxoedema.
- Zanda s. Fano.
- Zuckerkandl, Ueber eine bisher noch nicht beschriebene Drüse in der Regio suprathyoidea. Stuttgart 1879.