

VII.**Zur Wirkung der Schilddrüse.**

(Aus dem hygieinischen Institut des Prof. J. von Fodor.)

Von Dr. Julius Donath,
Docenten an der Universität Budapest.

Die klinischen Beobachtungen, welche die Bedeutung der Schilddrüse in der Physiologie, Pathologie und Therapie erschlossen haben, geben nach den mannichfachsten Richtungen hin mächtige Anregungen, um den Schleier von diesem so lange in tiefstes Dunkel gehüllten Organ zu lüften. Diese glänzenden Entdeckungen der Kliniker haben nachträglich die ersten Experimente Schiff's über Ausrottung der Schilddrüse bei Hunden in's rechte Licht gesetzt, sowie in der jüngsten Zeit erfolgreiche Versuche veranlasst, die Schilddrüse auch von chemischer Seite zu erschliessen. In rascher Folge kamen die Mittheilungen über Isolirung wirksamer Substanzen. Zunächst die von Notkin¹⁾, der aus dem Schilddrüsencolloid einen complicirten Eiweisskörper, das „Thyreoproteid“ gewonnen hat, von dem Sigm. Fränkel²⁾ nachwies, dass es identisch ist mit dem von Bubnow im Hoppe-Seyler'schen Laboratorium schon früher dargestellten „Thyreo-protein I“, sowie mit dem von K. Morkotun gewonnenen phosphorhaltigen „Thyreonucleoalbumin“, bezw. dass es letzterem Körper nahesteht. Notkin zeigte die Gifigkeit seines Thyreoproteids, von dem er annimmt, dass es regelmässig im Organismus gebildet und in der Schilddrüse entgiftet werde, weshalb man es daselbst aufgespeichert finde. Angehäuft im Organismus bedinge es die thyreoprive Kachexie, bezw. das Myxödem. Die Entgiftung erfolge durch ein Ferment der Schilddrüse, dessen Ueberschuss wiederum den Morbus Basedowii hervorrufe. — Hier-

¹⁾ J. A. Notkin, Beiträge zur Schilddrüsenphysiologie. Wiener med. Wochenschr. 1895. No. 19, 20.

²⁾ Sigm. Fränkel, Beiträge zur physiologischen Chemie der Thyreoidea. I. Mittheil. Wiener med. Blätter. 1896. No. 13—15.

auf kam die interessante Arbeit von Sigm. Fränkel¹⁾), dem es gelang, einen alkaloidartigen Körper, das „Thyreoantitoxin“ von der verhältnissmässig niedrigen Zusammensetzung ($C_6H_{11}N_2O_5$) zu extrahiren. Diese basische Substanz zeigte herzerregende, pulsbeschleunigende, abmagernde Wirkung und schien die Krämpfe thyreodectomirter, junger Katzen zu beruhigen, bezw. denselben vorzubeugen, ohne aber den Tod der Thiere verhindern zu können. Und doch lehren die Versuche von Gley, Vessale²⁾, Lanz³⁾, Baldi⁴⁾ u. A., dass thyreodectomirte Hunde durch Injectionen von Saft oder Glycerinextract der Schilddrüse oder durch Verfütterung derselben, selbst nach Ausbruch der Kachexie, am Leben erhalten werden können, wenn später — nach dem Schwinden der Erscheinungen — das Mittel zeitweilig wieder gegeben wird. In jüngster Zeit hat Gottlieb⁵⁾ auch für das Thyradén, ein Extract, welches die Schilddrüsenbestandtheile voll enthält, unzweifelhaft dargethan, dass es die Krämpfe thyreodectomirter Hunde zu coupiren und ihr Leben zu erhalten vermag. — Das-selbe Alkaloid, wie es scheint in Begleitung eines ähnlichen, wurde von Th. Kocher in Drechsel's Laboratorium nach einer anderen Methode gewonnen.

Das grösste Aufsehen erregte aber Baumann's⁶⁾ Thyro-jodin, eine jod- und phosphorhaltige Substanz. Dieselbe ist nach den Untersuchungen von Baumann und Roos an 2 Ei-weisskörper gebunden, von denen sie durch Behandlung mit Säuren, Alkalien oder durch künstliche Verdauung abgespalten werden kann. Durch Behandlung der Schilddrüse mit verdünnter

¹⁾ Sigm. Fränkel, Thyreoantitoxin, der physiologisch wirksame Bestandtheil der Thyreoidea. Wiener med. Blätter. 1895. No. 48.

²⁾ Giul. Vessale, Intorno a gli effetti dell'iniezione intravenosa di succo di tiroide. Rivista sperimentale. XVI. 439. Ref. Virchow-Hirsch Jahresber. f. 1891. I. S. 292.

³⁾ O. Lanz, Ueber Thyroidismus. Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 37.

⁴⁾ Baldi, Soc. med.-chir. di Pavia, Marzo; Ref. Wiener med. Wochenschr. 1895. No. 39.

⁵⁾ R. Gottlieb, Ueber die Wirkung [von Schilddrüsenpräparaten an thyreodectomirten Hunden. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 15.

⁶⁾ E. Baumann, Ueber das normale Vorkommen von Jod im Thierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. XXI. Bd. 4, Heft. — Ueber das Thyrojodin. Münch. med. Wochenschr. 1896. No. 14.

Salzlösung wird die Thyrojodin-Verbindung allmählich gänzlich ausgezogen. Sämmtliche bisher bekannt gewordenen Wirkungen der Schilddrüse bei Myxödem, Struma und Fettleibigkeit werden von Baumann ausschliesslich vom Thyrojodin hergeleitet.

Sicher gestellt erscheint bereits die Wirksamkeit des Thyrojodins bei Fettleibigkeit und Struma. Nach den Versuchen von Grawitz¹⁾, Henning²⁾, Ewald³⁾ ist wohl kaum zu zweifeln, dass die abmagernde Wirkung der Schilddrüse hauptsächlich auf Rechnung des Thyrojodins zu setzen ist, und dürfte letzteres hierin dem Fränkel'schen Thyreoantitoxin weit überlegen sein.

Es lag nahe, den Kropf auf die ungenügende Bildung, bezw. auf Mangel von Thyrojodin in der Schilddrüse zurückzuführen und die günstige Wirkung der Schilddrüse auf den parenchymatösen Kropf dem Thyrojodin, bezw. dessen Gehalt an Jod zuzuschreiben, welches hier in einer besonders wirksamen Verbindung vorhanden zu sein scheint. In der That fand Baumann in Kröpfen, sowie überhaupt in Schilddrüsen der Freiburger Gegend einen verringerten Jodgehalt. Auch liegen schon günstige Berichte von Bruns⁴⁾ vor, dem Begründer der Schilddrüsentherapie bei Struma, der in 24 Fällen von Kropf das Thyrojodin ebenso wirksam fand, wie die englischen Schilddrüsentabletten, jedoch nicht wirksamer, wie Baumann angegeben hat. Unter den verschiedenen Kropfformen wird nach Bruns ganz besonders die folliculäre Hyperplasie durch die Schilddrüsenbehandlung günstig beeinflusst, diese aber sicher und prompt. Selbstverständlich muss auch hier, um Recidiven vorzubeugen, Schilddrüse, bezw. Thyrojodin von Zeit zu Zeit gereicht werden.

Die glänzendsten Triumphe aber musste das Thyrojodin beim Myxödem feiern, sofern es der ausschliessliche Träger der spezifischen Schilddrüsenwirkung ist. Baumann theilt diesbezüglich kurz mit, dass Ewald und Leichtenstern damit

¹⁾ E. Grawitz, Beitrag zur Wirkung des Thyrojodins auf den Stoffwechsel bei Fettsucht. Münch. med. Wochenschr. 1896. No. 14.

²⁾ A. Henning, Ueber Thyrojodin. Ebendaselbst.

³⁾ C. A. Ewald, Ueber therapeut. Anwendung der Schilddrüsenpräparate. Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1896.

⁴⁾ P. Bruns, Ueber die therapeutische Anwendung der Schilddrüsenpräparate auf chirurgischem Gebiete. Ebendaselbst.

günstige Wirkungen beim Myxödem erzielt haben sollen¹⁾). Ja, Baumann führt die Wirkungslosigkeit des Jodkaliums bei Myxödem auf den Ausfall der Schilddrüsentätigkeit zurück, welche das Jod zu Thyrojodin nicht verarbeiten könne. Zunächst erscheint es allerdings schwer verständlich, wie das Thyrojodin sowohl bei hyperplastischer Struma, als bei Myxödem nützen, dort eine gleichsam atrophirende, hier eine die Schilddrüse ersetzende Rolle spielen soll. Jedoch theilt Baumann²⁾ in einem jüngsten Aufsatze mit, dass er nach Versuchen, die er mit Prof. E. Goldman angestellt, thyreodectomirte Hunde selbst 32 Tage frisch und munter erhalten konnte, wenn sie täglich mit 2—6 g Thyrojodin-Gemenge — entsprechend ebensoviel Schaf-Schilddrüse — gefüttert wurden, während sonst bei schilddrüsenlosen Hunden schon nach 2—3 Tagen die charakteristischen Erscheinungen und nach 12 Tagen Tetanus auftritt. Eines dieser Thiere begann diese Erscheinungen zu zeigen, als die Thyrojodingaben stark reducirt wurden. Gottlieb's gegentheilige Ergebnisse schreibt Baumann dem Umstände zu, dass derselbe das Thyrojodin aus Schweine-Schilddrüsen dargestellt habe, woraus es schwer zu gewinnen sei.

Wie Baumann, nimmt auch Hutchinson³⁾ an, dass in der Schilddrüse nur eine einzige wirksame Substanz vorhanden sei, und zwar ist es nach ihm die jodreiche Colloidsubstanz. Diesen gegenüber behaupten Drechsel, Fränkel und Gottlieb, dass die Schilddrüse mehrere wirksame Stoffe enthalte.

Meine, im Folgenden mitzutheilenden Versuche, welche im Winter 1894, also vor Entdeckung der oben erwähnten drei Bestandtheile der Schilddrüse begonnen wurden, verlieren demnach, wie ich glaube, auch nachträglich nicht ihre Berechtigung, insbesondere, da sie in mancher Hinsicht in besonderer Richtung geführt wurden. Namentlich liessen es die, namentlich

¹⁾ Seitdem hat Ewald in seinem Vortrage (a. a. O.) kurz erwähnt, dass er das Thyrojodin in etwa 30 Fällen von Cachexia strumipriva ebenso wirksam gefunden habe, wie die sonstigen Schilddrüsenpräparate.

²⁾ E. Baumann, Ueber die Wirksamkeit des Thyrojodins. Entgegnung an S. Fränkel. Münch. med. Wochenschr. 1896. No. 20.

³⁾ Hutchinson, Brit. med. Journ. 1896. March 21. Ref. Centralbl. f. med. Wissensch. 1896. No. 13.

von englischen Autoren [Fenwick¹⁾ Napier²⁾, Robin³⁾, Ord und White⁴⁾ u. A.] zuerst gefundenen merkwürdigen Wirkungen der Schilddrüse auf Temperatur, Herzbewegung, Stoffwechsel u. s. w. wünschenswerth erscheinen, den Einfluss auf das Blut, namentlich seine Alkalinität und die Zahl der Blutzellen, sowie ferner auf Temperatur, Harn, Körpergewicht und Nieren kennen zu lernen.

Versuche.

Um ein gleichmässiges haltbares Präparat zu erzielen, mit welchem eine grössere Reihe unter einander vergleichbarer Versuche angestellt werden könnte, wurde ein Glycerinextract dargestellt. Kalbs- oder Schafschilddrüsen wurden sofort nach Entnahme vom Thier und Abspülen mit etwas Wasser in ein Gemenge von gleichen Gewichtsteilen Glycerin und Wasser gelegt und so zur weiteren Verarbeitung in's Laboratorium geschafft. Die gewogenen Drüsen wurden unter aseptischen Cautelen leicht zerschnitten, im Porzellanmörser tüchtig verrieben, in das gleiche — oder zweckmässiger — das doppelte Gewicht 50prozentigen Glycerins gebracht, wozu man das ursprüngliche Glycerin verwenden kann, und an einem kühlen dunklen Ort aufbewahrt. Nach 3 Tagen wird durch ein sterilisiertes Faltenfilter mit Benutzung ebensolcher Glasgeräthe in ein durch Watte verschlossenes Kölbchen filtrirt. 1 ccm dieses Extractes entspricht dann 1,0, bezw. 0,5 g Schilddrüse. Dasselbe stellt eine klare, durch etwas aufgelösten Blutfarbstoff röthlich gefärbte, dickliche, schwach alkalische Flüssigkeit dar, die an kühlem, lichtgeschütztem Ort beliebig lange unzersetzt aufbewahrt werden kann. — Als Versuchsthiere dienten Kaninchen.

- ¹⁾ E. H. Fenwick, The diuretic action of fresh thyroid juice. Brit. med. Journ. 1891. Oct. 10.
- ²⁾ A. Napier, Notes of a case of Myxoedema treated by means of subcutaneous injections of an extract of sheep's thyroid. Glasgow Journ. 1892. Sept. Ref. Virchow-Hirsch's Jahresber.
- ³⁾ V. Robin, Myxoëdème congénital traité par des injections hypodermiques de suc thyroïdien et par la greffe des corps thyroïdes. Lyon médical. 1892. No. 32. Ref. Virchow-Hirsch's Jahresber.
- ⁴⁾ W. A. Ord and E. White, Clinical remarks on certain changes observed in the urine in myxoedema after the administration of glycerine extract of thyroid gland. Brit. med. Journ. 1893, July 29.

Wirkung des Schilddrüsenglycerinextracts auf die Alkalinität des Blutes, die Zahl der rothen Blutzellen und das Körpergewicht.

Bekanntlich haben wir Fodor¹⁾ die wichtige Entdeckung zu verdanken, dass das Blut von Kaninchen, wenn man denselben ein Alkali beibringt, in stärkerem Maasse Bakterien (Anthraxbacillen) tödtet, als vor der Alkalisation, ferner dass so behandelte Thiere der Infection mit Anthraxbacillen energischer widerstehen, und dass der Grad der Alkalinität, sowie die Fähigkeit des Organismus, nach der Infection die Alkalinität des Blutes entsprechend zu steigern, von wesentlichem Einfluss auf die Immunität, bezw. Disposition des Individuum ist. Alle diese Thatsachen bekunden die Bedeutung der Alkalinität des Blutes für die Vitalität, bezw. für die Energie der Oxydationsprozesse. Es schien mir also von ganz besonderem Interesse, die Wirkung der Schilddrüse auf die Alkalinität des Blutserums zu studiren.

Die durch zahlreiche Versuche erprobte Fodor'sche Methode der Bestimmung der Serumalkalinität besteht in Folgendem: Das der V. jugularis externa entnommene Blut wird centrifugirt. Vom klaren Serum werden mittelst in $\frac{1}{10}$ ccm getheilter Pipette 1—1,5 ccm Serum in ein Glasschälchen abgehoben und mit $\frac{1}{10}$ Normaloxalsäure (bezw. Weinstein-

T a b e l l e I. Wirkung auf Körpergewicht, Z:

Nummer und Geschlecht des Versuchsthiere	Vor Beginn der Injektionen			Am Schlusse der Injektionen					
	Körpergewicht g	Zahl der rothen Blutzellen in 1 cmm 1 ccm Serum entspricht $\frac{1}{10}$ Normal-Oxalsäure ccm	des Körpergewichts g pCt.	Differenz (bezogen auf den Beginn des Versuches)			der rothen Blutzellen Zahl pCt.	der Alkalinität ccm pC	
				der Körpergewichts g	der rothen Blutzellen Zahl pCt.	der Alkalinität ccm pC			
I. Versuche mit Schilddrüsenextract.		1) 0,3 ccm Schilddrüsen-Glycerinextract							
XXII. w.	1425	5296000	4,05	+ 80	+ 5,60	+ 808000	+ 15,30	+ 0,03	+ 1
XXIII. w.	1467	5104000	5,13	+ 73	+ 5,00	+ 88000	+ 1,70	- 0,27	- 1
XXIV. m.	1140	6064000	4,35	+ 115	+ 10,10	+ 576000	+ 9,50	+ 0,72	+ 16
XXXIV. w.	1285	6704000	3,45	+ 60	+ 4,70	- 632000	- 9,40	+ 0,42	+ 12
		Mittel:	+ 82	+ 6,35	+ 210000	+ 4,28	+ 0,23	+ 1	

¹⁾ J. v. Fodor, Neuere Untersuchungen über die bakterientödende Wirkung des Blutes und über Immunisation. Centralbl. f. Bakter. u.

Schwefelsäure) titrirt. Als Indicator dient frisch bereitetes, sehr empfindliches Lakmuspapier (2-3 Lagen), auf welches mittelst einer fein ausgezogenen Glasröhre ein Tröpfchen des zu untersuchenden Serums derart gebracht wird, dass die abgerundete Spitze des Glasröhrchens senkrecht aufgedrückt wird. Dadurch wird erreicht, dass die Flüssigkeit auf einem kleinen Kreise sich ausbreitet, die gelöste Säure oder das Alkali von dem porösen Papier zurückgehalten, also nur das reine Wasser auf dem Papier weiter filtrirt wird. Auf dieser Concentrirung des Alkalis oder der Säure auf eine kleine Stelle beruht die Empfindlichkeit dieser Methode. Die Titrirung wurde soweit geführt, bis das rothe Papier keine Bläbung, das blaue hingegen eine bleibende Röthung aufwies.

Bezüglich der Daten in den folgenden Tabellen bemerke ich noch, dass die Zählung der rothen Blutzellen, sowie die Harnuntersuchungen im Laufe eines Versuches zu wiederholten Malen unternommen wurden, um die Regelmässigkeit der Beobachtungen zu controliren, der Kürze halber aber nur die Bestimmungen in den Hauptphasen der Versuche wiedergegeben werden.

Auch kamen behufs Variation der Versuche Glycerinextracte verschiedener Provenienz zur Anwendung.

Um die Ergebnisse übersichtlicher zu machen, habe ich aus jeder Versuchsreihe das algebraische Mittel gezogen.
der rothen Blutzellen und Alkalinität des Blutes.

20 Tage nach Schluss der Injectionen						Bemerkungen
Differenz (bezogen auf den Beginn des Versuches)						
des Körper- gewichts		der rothen Blut- zellen		der Alkalinität		
g	pCt.	Zahl	pCt.	cem	pCt.	
entsprechend	0,05 g	Schilddrüse pro	kg, jeden 2. Tag.	Zusammen	10 Dosen.	
+ 30	+ 2,20	+ 728000	+ 13,70	+ 0,35	+ 8,60	
+ 93	+ 6,30	- 392000	- 7,70	+ 0,17	+ 3,30	
+ 165	+ 14,40	+ 883000	+ 14,60	+ 0,75	+ 17,20	
+ 110	+ 8,60	- 696000	- 10,80	+ 0,10	+ 2,90	
+ 99,5	+ 7,88	+ 132000	+ 2,58	+ 0,34	+ 8,00	

Parasitenk. VII. Bd. S. 753. Ferner: Ueber die Alkalinität des Blutes und Infection. Ebendaselbst Bd. XVII. S. 225.

Nummer und Geschlecht des Versuchs- thieres	Vor Beginn der In- jectionen			Am Schluss der Injectionen					
	Kör- per- ge- wicht g	Zahl der rothen Blut- zellen in 1 cmm	1 ccm Serum ent- spricht $\frac{1}{10}$ Nor- mal-Oxalsäure cem	Differenz (bezogen auf den Beginn des Versuches)		der rothen Blut- zellen		der Alkalinität	
				des Körper- gewichts g	pCt.	Zahl	pCt.	cem	pCt.
2) 0,12 ccm Schilddrüsen-Glycerinextract,									
X. w.	2085	6240000	4,87	-155	-7,40	168000	-2,70	+1,24	+25,70
3) 0,3 ccm Schilddrüsen-Glycerinextract,									
XIX. w.	1490	5016000	4,66	+235	+15,80	200000	-4,00	-0,06	-1,30
XXI. w.	1240	6640000	4,50	+ 90	+ 7,30	2200000	-33,10	-0,95	-21,10
Mittel: + 67,4 + 4,12 - 958400 -16,52 -0,62 -12,30									
4) 0,3 ccm Schilddrüsen-Glycerinextract,									
XXVIII. w.	1434	7320000	5,41	- 44	- 3,10	1024000	-14,00	-1,33	-24,60
XXIX. w.	1360	6832000	4,74	+ 60	+ 4,40	720000	-10,50	+0,05	- 1,10
XXXVI. m.	1390	5968000	4,31	+ 98	+ 7,10	72000	- 1,20	-0,26	- 6,10
XXXVIII. m.	1345	6352000	4,41	+ 20	+ 1,50	520000	+ 8,20	-0,35	- 7,90
V. m.	1473	8204000	4,48	-348	-23,60	1340000	-16,10	-0,39	- 8,70
VI. w.	1250	5624000	4,75	-255	-20,40	1728000	-30,80	-0,99	-20,80
Mittel: -202,1 -16,70 - 658222 - 9,93 -0,63 -13,09									
5) 0,4 ccm Schilddrüsen-Glycerinextract,									
III. w.	1350	3648000	3,81	-247	-18,30	-	-	-	-
6) 2 ccm Schilddrüsen-Glycerinextract									
XIV. w.	1150	5432000	-	-305 ¹⁾	-26,50	648000 ²⁾	-11,90	-	-
XV. w.	1255	6920000	-	-	-	1048000 ³⁾	-15,10	-	-

20 Tage nach Schluss der Injectionen						Bemerkungen	
Differenz (bezogen auf den Beginn des Versuches)							
des Körper- gewichts		der rothen Blut- zellen		der Alkalinität			
g	pCt.	Zahl	pCt.	ccm	pCt.		
entsprechend 0,06 g Schilddrüse pro kg, jeden 2. Tag. Zusammen 10 Dosen.							
-165	-3,10	-1160000	-18,60	-0,04	-0,80		
entsprechend 0,10 g Schilddrüse pro kg, jeden 2. Tag. Zusammen 10 Dosen.							
+445	+29,90	+1712000	+34,10	+1,05	+22,50	Nach der 10. Injection auf der rechten Vorderextremität ein Abscess.	
+ 45	+ 3,60	- 672000	-10,10	+0,10	+ 2,20		
+140	+12,10	+ 352000	+ 6,00	+0,91	+23,10		
+ 55	+ 4,50	+ 400000	+ 7,00	-0,46	-10,40		
-225	-16,20	- 736000	-13,80	-1,47	-27,60	Tags nach der 2. Injection Frühwurf von 4 Jungen.	
+ 92	+ 6,78	+ 211200	+ 4,64	-0,03	+ 1,96		
entsprechend 0,15 g Schilddrüse pro kg, jeden 2. Tag. Zusammen 10 Dosen.							
- 54	- 3,80	- 8000	- 0,10	-0,81	-15,00		
+ 25	+ 1,80	+ 736000	+10,80	-0,19	- 6,10		
+125	+ 8,90	+ 552000	+ 9,20	+0,89	+20,60		
+ 15	+ 1,20	+ 944000	+14,90	+0,89	+20,20		
- 88	- 6,00	+ 608000	+ 7,30	-0,48	-10,70		
—	—	—	—	—	—	Am Tage nach der 2. Blutentnahme Temp. = 40,0°.	
—	—	—	—	—	—	Verendet 5 Tage nach der letzten Injection.	
-683	-49,30	—	—	—	—	Verendet 3 Tage nach der letzten Injection.	
-577	-52,00	—	—	—	—	Verendet 6 Tage nach der letzten Injection.	
—	—	—	—	—	—	Verendet nach der 8. Injection.	
-176,7	-14,17	+ 566400	+ 8,42	+0,05	+ 1,80		
entsprechend 0,4 g Schilddrüse pro kg, täglich. Zusammen 8 Dosen.							
—	—	—	—	—	—	Verendet nach der 7. Injection.	
entsprechend 1 g Schilddrüse pro kg, jeden 2. Tag.							
—	—	—	—	—	—	1) Körpermengen nach der 12. Injection (todt).	
—	—	—	—	—	—	2) Blutzählung nach der 10. Injection.	
—	—	—	—	—	—	3) Blutzählung nach der 10. Injection. Verendet nach der 11. Injection.	

Nummer und Geschlecht des Versuchs- thieres	Vor Beginn der In- jectionen			Am Schlusse der Injectionen					
	Kör- per- ge- wicht g	Zahl der rothen Blut- zellen in 1 cmm	1 ccm Serum ent- spricht rbo-Nor- mal-Oxalsäure ccm	Differenz (bezogen auf den Beginn des Versuches)					
				des Körper- gewichts g	pCt.	der rothen Blut- zellen Zahl	pCt.	ccm	pCt.
XVI. w.	1460	6824000	—	-380 ⁴⁾	-26,10	-1160000 ⁵⁾	-17,70	—	—
XVII. w.	1505	6376000	—	-465 ⁶⁾	-30,90	-904000 ⁷⁾	-14,10	—	—
XXXVII. m.	2090	7304000	—	-150 ⁸⁾	-7,20	-1608000 ⁹⁾	-22,10	—	—
XLV. w.	1255	7864000	5,65	—	—	—	—	—	—
XLIII. w.	1270	5880000	—	-390	-30,70	—	—	—	—
	Mittel:			-338	-24,28	-1073600	-16,18	—	—
II. Controlversuche mit 50 procent. Glycerin.	1) 0,12 ccm 50procent. Glycerin,								
XI. m.	2055	8096000	4,41	+ 70	+ 3,40	+ 328000	+ 4,10	+ 0,75	+ 17,00
	2) 0,3 ccm 50prozentiges Glycerin,								
XXV. m.	1040	7360000	4,41	+ 23	+ 2,20	- 920000	- 12,50	+ 0,06	+ 1,40
XXXI. w.	1310	5872000	4,31	+ 45	+ 3,40	+ 440000	+ 7,50	+ 0,19	+ 13,70
XXXII. w.	1110	7616000	3,89	+ 85	+ 7,70	- 1648000	- 21,60	+ 0,04	+ 1,00
XL. w.	1175	6624000	4,80	-420	-35,70	- 2760000	- 41,70	- 1,23	- 25,60
XLVIII. m.	945	4608000	4,20	-170	-18,00	- 2064000	- 44,80	- 0,20	- 4,80
	Mittel:			- 87,4	- 8,08	- 1390400	- 22,62	- 0,23	- 2,86
	3) 2 ccm 50prozentiges Glycerin,								
XVIII. w.	1410	6496000	—	+ 60	+ 4,30	- 1808000	- 27,80	—	—
XXXIII. w.	2200	4920000	—	+ 95	+ 4,30	+ 1280000	+ 26,00	—	—
XXXIX. w.	1500	5568000	6,70	-437 ¹⁴⁾	-29,10	—	—	—	—
XL. m.	1385	5960000	6,95	-470	-33,90	0	0,00	—	—
XLII. w.	1205	8744000	—	—	—	- 832000 ¹⁵⁾	- 9,50	—	—
	Mittel:			- 188	- 13,60	- 365000	- 2,82	—	—

20 Tage nach Schluss der Injectionen						Bemerkungen	
Differenz (bezogen auf den Beginn des Versuches)							
des Körper- gewichts	der rothen Blut- zellen	der Alkalinität					
g	pCt.	Zahl	pCt.	ccm	pCt.		
—	—	—	—	—	—	⁴⁾ Körpergewicht nach der 12. Injection (todt).	
—	—	—	—	—	—	⁵⁾ Blutzählung nach der 11. Injection.	
—	—	—	—	—	—	⁶⁾ Körpergewicht nach der 15. Injection (todt).	
—	—	—	—	—	—	⁷⁾ Blutzählung nach der 11. Injection.	
—	—	—	—	—	—	⁸⁾ Körpergewicht nach der 19. Injection.	
—	—	—	—	—	—	⁹⁾ Blutzählung nach der 10. Injection.	
—	—	—	—	—	—	Verendet nach der 4. Injection.	
—	—	—	—	—	—	Verendet nach der 4. Injection.	
—	—	—	—	—	—		
entsprechend 0,06 g reinem Glycerin pro kg, jeden 2. Tag. Zusammen 10 Dosen.							
— 20	— 1,00	+ 1120000	+ 13,10	+ 1,24	+ 28,10		
entsprechend 0,15 g reinem Glycerin pro kg, jeden 2. Tag. Zusammen 10 Dosen.							
+ 5	+ 0,50	— 368000	— 5,00	+ 1,30	+ 29,50		
— 45	— 3,40	+ 1520000	+ 25,90	+ 0,44	+ 10,20		
+ 165	+ 14,90	— 760000	— 9,80	+ 1,06	+ 27,30		
— 550 ¹⁰⁾	— 46,80	—	—	—	—	¹⁰⁾ Körpergewicht 3 Tage nach der letzten Injection (todt).	
— 190 ¹¹⁾	— 20,10	—	—	—	—	¹¹⁾ Körpergewicht 1 Tag nach der letzten Injection (todt).	
— 123	— 10,98	+ 130667	+ 3,70	+ 0,93	+ 22,30		
entsprechend 1,0 g reinem Glycerin pro kg, jeden 2. Tag.							
+ 75 ¹²⁾	+ 5,30	— 2384000 ¹²⁾	— 36,70	—	—	¹²⁾ Nach 62 Tagen. Das Thier bekam 18 Injectionen.	
+ 310 ¹³⁾	+ 14,10	+ 1176000 ¹³⁾	+ 23,90	—	—	¹³⁾ Nach 68 Tagen. Das Thier bekam 15 Injectionen.	
—	—	—	—	—	—	¹⁴⁾ Körpergewicht nach der 5. Injection (todt).	
— 601 ¹⁵⁾	— 43,40	—	—	—	—	¹⁵⁾ Körpergewicht 5 Tage nach der 11. Injection (todt).	
—	—	—	—	—	—	¹⁶⁾ Nach der 8. Injection. Verendet nach der 10. Injection.	
— 72	— 8,00	— 640000	— 6,40	—	—		

Aus vorstehender Tabelle ergiebt sich:

1. Kleinere Gaben von Schilddrüsenextract (0,05 g Schilddrüse pro kg) üben eine günstige Wirkung auf den Organismus aus, indem sie das Körpergewicht, die Zahl der rothen Blutzellen und die Alkalinität steigern. Diese Steigerung dauert auch nach Aufhören der Injectionen an, wenngleich in schwächerem Grade.

2. Bei grösseren Gaben (0,10, und noch mehr bei 0,15 g pro kg) zeigt sich bereits der nachtheilige Einfluss auf Körpergewicht, Zahl der Blutzellen und Alkalinität, wovon sich das Thier in der nachfolgenden Controlzeit erholt, und zwar je nach der Stärke der vorangegangenen Vergiftung rascher oder langsamer. Von den mit 0,15 g behandelten Thieren gingen 4 zu Grunde (in 16—26 Tagen).

3. 1,0 g Schilddrüse pro kg ist bereits eine stark giftige Dosis. Von 7 Thieren gingen 6 noch vor Beendigung des Versuches zu Grunde (in 8—30 Tagen). Nur eines blieb am Leben.

4. Was speciell die Gewichtsabnahme anlangt, so kann sie trotz genügender Nahrungsaufnahme 30 bis 40 pCt. des Körpergewichts und selbst darüber betragen.

5. In den Controlversuchen mit 50procentigem Glycerin zeigten Gaben von 0,06 reinem Glycerin pro kg keine deutliche Wirkung. — 0,15 g pro kg wirkten schon nach allen 3 Richtungen schädlich. 3 Thiere erholten sich in der nachträglichen Controlzeit, 2 gingen zu Grunde. Die Abnahme an Körpergewicht, Zahl der rothen Blutzellen und Alkalinität ist aber nicht so stark, wie bei den entsprechenden Schilddrüsenmengen. — In erhöhtem Maasse gilt dies für 1,0 g reines Glycerin pro kg; der Unterschied ist hier zwischen Glycerin und Schilddrüsenextract noch stärker. Von 5 Thieren gingen 3 zu Grunde (in 10—27 Tagen.)

Wirkung des Schilddrüsen-Glycerinextracts auf die Körpertemperatur.

Dass die durch Schilddrüse bewirkte Steigerung des Stoffwechsels mit Temperaturerhöhung einhergeht, ergiebt sich unzweifelhaft aus meinen zahlreichen Temperaturmessungen. Wahrscheinlich werden zunächst, wie beim Fieber, die nervösen Wärmecentra ergriffen, was Temperaturerhöhung und vermehrte Oxydation zur Folge hat. Die Substanzen der Schilddrüse erinnern hier an die von mir nachgewiesenen fiebererregenden Stoffwechselprodukte der pathogenen Bakterien¹⁾, wenngleich die pyogene Wirkung der ersten bei Weitem nicht so intensiv ist. Seither wurde auch von Schaefer in London die interessante Thatsache festgestellt und von Haškovec²⁾ in Prag bestätigt, dass Schilddrüsenauszug, Hunden in die Jugularis injicirt, Blutdrucksenkung und Pulsbeschleunigung hervorruft durch Lähmung des vasomotorischen Centrums. Ich möchte darauf hinweisen, dass der Schilddrüsensaft auch hierin den bakteriellen Toxinen ähnlich ist, nachdem H. Pässler und E. Romberg (14. Congress für innere Medicin, Wiesbaden 1896) erwiesen haben, dass Pneumokokken-, Pyocyanus- oder Diphtherieinfektion bei Kaninchen Lähmung des vasomotorischen Centrums hervorruft.

Die zahlreichen Temperaturmessungen, welche an den Thieren regelmässig (3—4 mal, mitunter auch häufiger im Tage) vorgenommen wurden, will ich hier nur in ihren Endergebnissen darlegen.

Deutliche Temperaturerhöhung zeigt sich erst, wenn 1,0 g Schilddrüsensubstanz pro kg injicirt wird, wie folgende Uebersicht zeigt:

Es betrug die durchschnittliche Temperaturerhöhung:

1. An den Injectionstagen im Vergleich zu den Controltagen vor Beginn der Injectionen (5 Thiere; Beobachtungs- dauer 10—30 Tage)	für Schilddrüsen-Glycerinextract + 1,5° C. für die gleiche Glycerinmenge + 0,2° C.

¹⁾ J. Donath, Ueber fiebererregende Stoffe. Atti dell' XI. Congr. med. internaz. a Roma. Vol. II. Patologia generale. p. 19.

²⁾ L. Haškovec, Experimenteller Beitrag zur Wirkung des sog. Thyroidin. Wiener med. Blätter. 1895. No. 47.

2. An den Injectionstagen im Vergleich zu den abwechselnden Ruhetagen (11 Thiere; Beobachtungsdauer 10—40 Tage)	für Schilddrüsen-Glycerinextract + 0,8° C. für die gleiche Glycerinmenge + 0,1° C.
3. Für den grössten Temperaturabstand während der Dauer der Injectionen, im Vergleich mit dem grössten Temperaturabstand in der Controlzeit vor den Injectionen (5 Thiere; Beobachtungsdauer 10—30 Tage)	für Schilddrüsen-Glycerinextract + 3,2° C. für die gleiche Glycerinmenge + 1,3° C.

Während also die Temperatursteigerung für 1,0 g Schilddrüse pro kg an den Injectionstagen, im Vergleich zu den vorangegangenen, + 1,5° C. beträgt, zeigt sich dieselbe Menge Glycerin fast wirkungslos.

Wirkung des Schilddrüsen-Glycerinextractes auf das uropoetische System.

Diese ergiebt sich aus der auf S. 268—269 folgenden Tabelle:

Während bei 0,06 g Schilddrüse pro kg die Nieren nicht angegriffen werden, tritt bei 0,10 g pro kg und darüber schon Eiweiss mit Nierenformelementen auf, und zwar um so früher, je stärker die Dosis.

Controlversuche mit 50prozentigem Glycerin, — so dass die Injectionsdose 0,15 g reines Glycerin pro kg betrug, — zeigten, dass hiebei schon Eiweiss, Nierenformelemente und Hämaturie auftreten können. Aber stets erwies sich, selbst bei 1,0 g pro kg, das Glycerin von schwächerer Wirkung auf die Nieren, als das Schilddrüsen-Glycerinextract, und die Thiere gingen auch in geringerer Anzahl zu Grunde, so dass die viel giftigere Wirkung der Schilddrüse unzweifelhaft ist.¹⁾

¹⁾ Dass das Glycerin, welches sich als arzneiliches Vehikel einer so ausgedehnten Anwendung erfreut, durchaus kein indifferentes Mittel ist, beweisen die Versuche von Luchsinger (Pflüger's Archiv. 1875. S. 502), der nach intravenöser und subcutaner Injection Hämoglobinurie beobachtete. Dujardin-Beaumetz und Audigé (Lancet. 1877. No. 7) sahen gleichfalls Hämaturie auftreten, wenn Thieren grössere

Die Nieren wurden nach Härtung in Flemming'scher Lösung, Färbung mit Carmin, bezw. Saffranin, von meinem geehrten Freunde, Prof. O. Pertik, untersucht, wofür ich ihm zum besten Dank verpflichtet bin. Er fand: „Trübe Schwellung und zum Theil fettige Entartung des Epithels. Die Capillaren der Rindensubstanz hyperämisch, die Glomeruli geschwollen, ihre Kerne vielleicht mässig vermehrt. In den Tubuli contorti granulirte oder Hyalincylinder, bezw. ein Gemenge beider. — Epikrise: Active Hyperämie der Nieren; fettige Entartung des Epithels der Tubuli contorti. Schwellung der Glomeruli und eventuelle mässige Vermehrung ihrer Kerne.“

Was den Unterschied der mit Glycerin und der mit Schilddrüsen-Glycerinextract behandelten Thiere anlangt, so sind die Nieren der ersteren gekennzeichnet durch hochgradige, capillare Hyperämie, Ueberwiegen der Glomerulusblutungen, sowie durch Blut- und epitheliale Hyalincylinder. Dagegen tritt die parenchymatöse Degeneration zurück.

In den Nieren nach Schilddrüsenbehandlung ist die Blutung weniger ausgesprochen, dafür tritt die parenchymatöse Degeneration in den Vordergrund, so dass die Epithelialzellen hier mit feinen Fetttröpfchen erfüllt sind. Auch die Hyalincylinder sind hier reichlicher vorhanden.

Auch hier zeigt sich bei den zu Grunde gegangenen Thieren die intensivere Einwirkung des Schilddrüsenextracts auf die Nieren gegenüber dem Glycerin.

Ich möchte nun obige Versuchsergebnisse mit den Angaben verschiedener Autoren vergleichen, welche aus Thierexperimenten

Quantitäten als 0,8 pCt. des Körpergewichtes beigebracht wurden. In der That wurde von L. Schellenberg (Ueber Glycerinintoxication nach Jodoformglycerininjection. Archiv f. klin. Chirurgie. XLIX. S. 387) auf der Klinik von Mikulicz in 26,6 pCt. der Fälle, wo Injectionen von 1 Theil Jodoform auf 10 Theile Glycerin zur Verwendung kamen, Hämoglobinurie constatirt. Er glaubt übrigens, dass 10 ccm bei Kindern und 10—25 ccm bei Erwachsenen auch bei günstigen Resorptionsverhältnissen gut vertragen werden.

Tabelle II. Wirkung auf die Harnwerkzeuge.

Nummer des Versuchsthiere	Injectio-nen pro dosi g	Eiweiss	Bemerkungen
X.	0,06 T. ¹⁾	0	
XII.	0,06 T. ¹⁾	0	
XI.	0,06 G. ²⁾	0	
XII.	0,06 G.	0	
VIII.	0,10 T.	0	
IX.	0,10 T.	0	
VII.	0,11 T.	Eiweiss nach der 8. In-jektion.	
XXXVII.	0,15 T.	Eiweiss in geringer Menge von der 7.—10. Injektion. Hernach 0.	Von der 4. Injektion ab Epithelial- und granulierte Cylinder. Harn zeitweilig frei von Eiweiss und Nierenformelementen. Nach der 3. Injektion rothe Blutzellen. — Verendet am 21. Versuchstage (4 Tage nach der letzten Injektion). Autopsie: Allgemeine Anämie; Nierenhyperämie.
XLVI.	0,15 T.	Eiweiss in Spuren nach der 1. Injektion.	Nach der 3. Injektion granulierte und Epithelialcylinder, rothe Blutzellen. Verendet am 26. Versuchstage (8 Tage nach der letzten Injektion). Autopsie: Nierenhyperämie.
XLVII.	0,15 T.	Eiweiss im zunehmender Menge nach der 1. In-jektion.	Verschwindet wieder. Nach der 4. Injektion ständig Eiweiss, Epithelial- und granulierte Cylinder. — Verendet am 17. Versuchstage (nach der 8. Injektion). Autopsie: Hyperämie der Leber und Nieren.
XLIX.	0,15 T.	Eiweiss nach der 2. In-jektion.	Nach der 5. Injektion einige granulierte Cylinder. Nach der 6. Injektion in zunehmender Menge Eiweiss, granulierte, Epithelial- und Hyalincylinder, ferner rothe Blutzellen. — Verendet am 25. Versuchstage (8 Tage nach der letzten Injektion). — Autopsie: Nierenhyperämie.
XLV.	0,15 G.	0	Ferner Epithelial- und granulierte Cylinder. — Verendet am 22. Versuchstage (2 Tage nach der letzten Injektion). — Autopsie: Anaemia universalis (besonders ausgesprochen an Leber und Nieren, im Gegensatz zu den gewohnten Befunden).
XLVIII.	0,15G.	Eiweiss nach der 2. In-jektion.	

XXXV.	0,15 G. XXXI. XIV.	0 0 1,0 T.	Eiweiss in zunehmender Menge nach der 3. Injection.	Verendet am 25. Tage (1 Tag nach der 12. Injection). — Autopsie: Degeneratio parenchymatosrena.
XXV.	1,0 T.	1,0 T.	Eiweiss in zunehmender Menge nach der 2. Injection.	Verendet am 22. Versuchstage (2 Tage nach der letzten Injection). — Autopsie: Nierenhyperämie, Herzhypertrophie.
XVI.	1,0 T.	1,0 T.	Eiweiss in zunehmender Menge nach der 1. Injection.	Verendet am 23. Versuchstage (nach der 12. Injection). — Autopsie: Hyperämie der Leber und Nieren.
XVII.	1,0 T.	1,0 T.	Eiweiss in zunehmender Menge nach der 1. Injection.	Verendet am 35. Versuchstage (2 Tage nach der 15. Injection). — Autopsie: Vereiterung der Einstichstellen. Myocarditis.
XLI.	1,0 T.	1,0 T.	Eiweiss in geringer Menge nach der 3. Injection.	Zuletzt viel Eiweiss und granulierte Cylinder. — Verendet am 8. Versuchstage (nach der 4. Injection). — Autopsie: Nephritis.
XLIII.	1,0 T.	1,0 T.	Eiweiss in geringer Menge nach der 3. Injection.	Einzelne Nierenepithelien und Cylinder nach der 1. Injection. Nach der 3. Injection granulierte und Epithelialcylinder. — Verendet am 8. Versuchstage (nach der 4. Injection). — Autopsie: Hyperämie der Leber und der Nieren.
XVIII.	1,0 G.	1,0 G.	Eiweiss in geringer Menge nach der 3. Injection.	Keine Nierenformelemente. Bleibt am Leben.
XXXIII.	1,0 G.	1,0 G.	Eiweiss nur nach der 9. und 13. Injection.	Bleibt am Leben.
XXXIX.	1,0 G.	1,0 G.	Eiweiss nach der 1. Injection.	Nach der 4. Injection Nierenepithel. — Verendet am 10. Versuchstage (2 Tage nach der 5. Injection). — Autopsie: Nierenhyperämie.
XL.	1,0 G.	1,0 G.	Eiweiss in Spuren nach der 11. Injection.	Ferner etwas Nierenepithel. Später granuläre und Hyalincylinder, schliesslich Hämaturie. — Verendet am 29. Versuchstage (5 Tage nach der letzten Injection).
XLII.	1,0 G.	1,0 G.	Eiweiss in geringer Menge nach der 2. Injection.	— Autopsie: Hyperämie der Leber und der Nieren.
XXXVII.	2,0 T.		Viel Eiweiss nach der 3. Injection.	Nach der 3. Injection granuläre und Hyalincylinder, sowie Cylindroide. Zum Schluss viel Eiweiss. — Verendet am 20. Versuchstage (nach der 10. Injection). — Autopsie: Nierenhyperämie.
				2) G. = Glycerin.

) T. = Thyreoidea.

2) G. = Glycerin.

oder klinischen Beobachtungen gewonnen wurden, und daran einige Bemerkungen knüpfen.

Was die Körpergewichtsabnahme anlangt, so ist der Hinweis darauf, dass sie auf jede Form der Einverleibung (Schilddrüsenfütterung, subcutane Injection des Saftes oder Extractes, Implantation) erfolgt, seit der Entdeckung Baumann's gegenstandslos geworden. Hier soll nur hervorgehoben werden, dass der gesteigerte Eiweisszerfall und die Wasserausfuhr, wie sie sich in der vermehrten Harnstoff- und Phosphatausscheidung, sowie in der Zunahme der Diurese kündgeben¹⁾, keine genügende Erklärung für die Abmagerung bieten, sondern dass es sich hier ganz besonders um gesteigerte Fettverbrennung handeln müsse. In der That hat Magnus-Lewy²⁾ während des Gebrauchs von Schilddrüse in Fällen von mässiger Fettlebigkeit und Morbus Basedowii erhöhte Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe gefunden. Bei Entfettungscuren wird man jedoch nie ausser Acht lassen dürfen, dass die Schilddrüse nicht nur die Fettverbrennung fördert, sondern gleichzeitig auch einen beträchtlichen Eiweisszerfall bewirkt und namentlich auch die Herzthätigkeit schwächt. Herzklopfen, Steigerung der Pulsfrequenz, Arythmie des Pulses, stenocardische Anfälle, Ohrensausen, Ohnmachtsanfälle, Collaps und selbst Herzlähmung — letztere besonders bei degenerirtem Herzfleisch — würden von den verschiedensten Beobachtern mitgetheilt. Ueble Zufälle, wie die letzterwähnten, kamen besonders in der ersten Zeit der Schilddrüsentherapie zur Kenntniss, als man diese herzschwächende Wirkung noch nicht kannte [Murray³⁾; Cra-

¹⁾ Irsai, Vos und Gora (Klinische und Stoffwechseluntersuchungen an Strumakranken [Magyar orvosi archivum. V. Jahrg. 1. Heft]), fanden auch Zunahme der Harnsäure und des Chlorys.

²⁾ Magnus-Lewy, Ueber den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluss der Thyreoidea, sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen, Berl. klin. Wochenschr. 1895. No. 30. — Wurde jüngst auch von O. Thiele und O. Nehring bestätigt in ihrer Arbeit: Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einflusse von Thyreoideapräparaten und bei anämischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. 30. Bd. 1. u. 2. Heft.

³⁾ G. R. Murray, The treatment of myxoedema and cretinism. Lancet. 1893. May 13.

ry¹⁾), Thomsen²⁾), Lundie³⁾ u. A.J. Béclère⁴⁾ sah einen Affen nach 10tägiger Fütterung mit Schilddrüse an Collaps zu Grunde gehen. Auch sind Congestionen, Erregtheit, Zittern, Kopfschmerz, Schwindel, Dyspnoe und Somnolenz nicht selten. Stabel⁵⁾ sah nach starken Dosen von Schilddrüsentabletten, welche ein Kranker gegen Fettleibigkeit ohne Arzt genommen hatte, Verfolgungswahn auftreten mit tödtlichem Ausgang. Bei der Section fand man acutes Hirnödem. Auch berichtet Stabel von einem Psychiater, der drei ähnliche Fälle gesehen hatte. Mir theilte Herr Prof. A. Bokai desgleichen einen solchen Fall mit. Canter's⁶⁾ Hunde, welche täglich 20—30 g frische Schilddrüse bekommen hatten, gingen rasch an Vergiftung zu Grunde. Ähnliches sah Lanz⁷⁾ bei Mäusen. Die Giftigkeit der Schilddrüse — und dies gilt auch für das Thyrojodin — steht heute über jeden Zweifel fest und es geht nicht an, diese nur den Zersetzungspprodukten (Ptomainen) zuzuschreiben. Faulende Schilddrüse — und dazu neigt sie ganz besonders leicht — ist eben noch giftiger.

Was die Wirkung der Schilddrüse auf die rothen Blutzellen anlangt, so lehrten meine Versuche, dass bei kleineren Schilddrüsengaben die Zahl derselben zu-, bei grösseren dagegen abnimmt.

¹⁾ G. W. Crary, A case of myxoedema treated with thyroid extract etc. New-York. med. Record. 1893. June 17. Ref. Virchow-Hirsch's Jahresber. f. 1893. II. Bd. I. Abth.

²⁾ J. Thomson, Note on a case of myxoedema which ended fatally shortly after the commencement of thyroid treatment. Edinburgh Journ. 1893. May. Ref. Virchow-Hirsch's Jahresber. Ebendaselbst.

³⁾ R. A. Lundie, A case of myxoedema, treated with thyroid extract and thyroid feeding. Brit. med. Journ. 1893. Jan. 14. Ref. Virchow-Hirsch's Jahresber. Ebendaselbst.

⁴⁾ Béclère, Soc. méd. des hôpitaux. 17. Janv. 1895.

⁵⁾ H. Stabel, Zur Schilddrüsentherapie. Berl. klin. Wochensehr. 1896. No. 5.

⁶⁾ Ch. Canter, Contribution à l'étude des fonctions de la glande thyroïde etc. Extr. des Annal. de la Soc. méd. de Liège. Janv. 1895. Ref. Schmidt's Jahrb. Bd. 247. S. 22.

⁷⁾ O. Lanz, Ueber Thyreoidismus. Deutsche med. Wochensehr. 1895. No. 37.

Lebreton¹⁾ fand, dass die Zahl der rothen und weissen Blutzellen, welche bei Myxödem verringert ist, auf Verabreichung von Schilddrüse mit der Besserung der übrigen Erscheinungen in die Höhe geht. Dagegen constatirten Macphail und Bruce²⁾ an Geisteskranken auf Verabreichung von Schilddrüsentabletten, bei fast stets febriler Reaction, eine Abnahme der rothen Blutzellen und des Hämoglobins, offenbar weil stärkere Dosen gegeben wurden. Interessant ist auch die Beobachtung von Bruns (Hannover)³⁾, der in einem typischen Fall von Akromegalie die Schilddrüsentabletten, nach anfänglicher Besserung verschiedener Nervenerscheinungen, wegen erheblicher Beschleunigung der Herzthätigkeit und starker Chlorose aussetzen musste.

Die von mir beobachtete temperatursteigernde Wirkung der Schilddrüse wurde auch von Chantemesse und Marie, Ballet und Enriquez gesehen und ist in einer unlängst erschienenen Arbeit von Bormann⁴⁾ bestätigt worden, der bei Hunden nach Injectionen von grösseren Dosen (10 ccm) von Thyreoidin Wärmezunahme verzeichnete. Lanz (a. a. O.) sah bei Strumakranken auf frische Pillen von 1,6—5,0 g Drüsensubstanz die Temperatur um einige Decimalen sich erhöhen. Mässige Temperaturerhöhungen bei Myxödem, wo bekanntlich subnormale Temperaturen vorkommen, wurden von Murray⁵⁾, Napier (l. c.), Mackenzie⁶⁾, Crary (l. c.), Vermehren⁷⁾, Mendel⁸⁾

¹⁾ Lebreton, Soc. méd. des hôpitaux. 28. Déc. 1894.

²⁾ S. R. Macphail und L. C. Bruce, The effect of thyroid feeding on some types of insanity. Lancet. 1894. Oct. 13.

³⁾ Bruns, Neurolog. Centralbl. 1895. No. 11. S. 520.

⁴⁾ S. Bormann, Zur Frage über den Einfluss des Thyreoidins auf die Stickstoffmetamorphose gesunder Hunde. Wiener med. Blätter. 1896. No. 5 u. 6.

⁵⁾ G. R. Murray, Remarks on the treatment of myxoedema by thyroid juice. Brit. med. Journ. 1891. Oct. 10.

⁶⁾ H. W. G. Mackenzie, A case of myxoedema etc. Brit. med. Journ. 1892. Oct. 29.

⁷⁾ F. Vermehren, Ueber die Behandlung des Myxoedems. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 11.

⁸⁾ E. Mendel, Ein Fall von Myxödem. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 3.

u. A., bei sporadischem Cretinismus von Haškovec¹⁾ beobachtet.

Die Schilddrüse ist, wie ich oben gezeigt habe, ein das Nierenepithel stark reizendes Gift, welches nach Injectionen von 0,15 g pro kg stets Albuminurie hervorruft. Dagegen habe ich nie Zucker gefunden, sondern nur zuweilen stärkere Reduction von alkalischer Kupferlösung, ohne Ausscheidung von Kupferoxydul.

Medinger²⁾ sah bei einem Hunde, der täglich 80—90 g Schilddrüse bekommen hatte, schon vom 2. Tage ab, nebst rascher Steigerung der Pulsfrequenz, Zucker im Harn, aber kein Eiweiss. Georgiewsk³⁾, der 6 Hunde mit je 50—100 g frischer Schilddrüse fütterte, 6 anderen 1—8 ccm frischen Schilddrüsenensaft injicirte, beobachtete bei allen 12 Thieren förmlichen Diabetes: Polyphagie, Polydipsie, Polyurie und Glykosurie, gegen Ende des Lebens auch etwas Albuminurie. Laache⁴⁾ und Lebreton⁵⁾ sahen bei Myxödem auf Schilddrüsenbehandlung Albuminurie auftreten.

In den mässigen Gaben, wie die Schilddrüse bei Kranken angewendet wird, ist Glykosurie ein seltenes Vorkommniss. Dale⁶⁾ sah bei einem 45jährigen Psoriatiker nach Schilddrüsenextract die Erscheinungen eines schweren Diabetes auftreten: Durst, Polyurie, Glykosurie, Acetongeruch des Athems, welche nach Aussetzen des Mittels wieder schwanden. Dennig⁷⁾ fand bei

¹⁾ L. Haškovec, Ein Fall von sporad. Cretinismus. Wiener med. Wochenschr. 1895. No. 44.

²⁾ F. Medinger, Ueber die Erscheinungen nach Schilddrüsenfütterung. Dissertation. Greifswald 1895. Cit. von G. Buschan, Zum sog. Thyroidismus. Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 44.

³⁾ Georgiewsk, Wirkung der Thyreoidea auf den Organismus. Gaz. de Botkine. 1894. No. 21. Ref. Wiener med. Wochenschr. 1895. No. 35.

⁴⁾ S. Laache, Ueber Myxödem und seine Behandlung mit innerlich dargestellter Glandula thyreoidea. Virchow-Hirsch's Jahrb. f. 1893. II. Bd. I. Abth.

⁵⁾ I. c.

⁶⁾ James Dale, Glycosuria from taking thyroid extract. Brit. Journ. of Dermatol. June 1894.

⁷⁾ A. Dennig, Ueber das Verhalten des Stoffwechsels bei der Schilddrüsentherapie. Münch. med. Wochenschr. 1895. No. 17.

sich selbst Zucker, nachdem er 11 Tage lang 2—3 Tabletten täglich genommen hatte. Ewald¹⁾ sah nur in einem einzigen Falle bei einer myxödematischen Patientin stets nach Verabreichung von Schilddrüse Zucker im Harn auftreten und nur bei Strumösosen zuweilen vorübergehende leichte Albuminurie. Wahrscheinlich handelt es sich hier um sog. alimentäre Glykosurie, bezw. um Veranlagung zu Diabetes.

Nach Thyrojodin sah Treupel²⁾ weder Zucker noch irgend eine reducirende Substanz.

Was die Wirkung auf Nieren und Leber anlangt, so hat unterdessen auch Bormann³⁾ Veränderungen in diesen Organen beobachtet. Er fand Volumens- und Consistenzzunahme, sowie Hyperämie der Leber (Stauungsleber). Die Nieren „pathologisch afficirt, die Kapsel leicht ablösbar, die Rindenschicht verdickt und dunkler als normal“. Sowohl in der Leber, als in den Nieren parenchymatöse Degeneration.

Man betont gern die Gegensätzlichkeit von Myxödem und Morbus Basedowii. Ersteres beruht zweifellos auf Ausfall der Schilddrüsentätigkeit, letzterer wahrscheinlich auf einer Ueberschwemmung des Organismus mit Schilddrüsensekret, das aber gleichzeitig auch qualitativ Veränderungen aufweisen mag. „Hier Vergrösserung“, sagt Möbius bei der Gegenüberstellung beider Krankheiten, „dort Verkleinerung der Schilddrüse, hier Beschleunigung, dort Verlangsamung der Herzthätigkeit, hier Verdünnung, gesteigerte Wärme, übermässige Schweissbildung der Haut, dort Verdickung durch Mucinanhäufung, Kälte, oberflächliche Trockenheit der Haut, hier Steigerung der seelischen Erregbarkeit, reizbare Schwäche, dort Stumpfheit und Langsamkeit.“ Nicht minder interessant ist es aber, glaube ich, die ähnlichen Züge hervorzuheben, welche der Athyreoidismus und der Hyperthyreoidismus darbieten. Denn beide sind toxische Zustände, bei welchen das

¹⁾ C. A. Ewald, Ueber einen durch die Schilddrüsentherapie geheilten Fall von Myxödem. Berl. klin. Wochenschr. 1895. No. 2.

²⁾ G. Treupel, Stoffwechseluntersuchung bei einem mit Thyrojodin behandelten Falle. Münchener med. Wochenschr. 1896. No. 3.

³⁾ a. a. O.

Centralnervensystem, die Leber und die Nieren afficirt sind; bei beiden findet Abnahme der rothen und weissen Blutzellen statt und treten Albuminurie und Glykosurie auf.

So fand Georgiewsk (a. a. O.) nach Schilddrüsenbehandlung von Hunden und Kaninchen bei der Section capillare Hämorrhagien der Medulla. Aber auch bei thyreodectomirten Hunden fanden Pisenti¹⁾ Blutungen in's Rückenmark, Rosenblatt²⁾ Oedem und Blutextravasate im Gehirn und Capobianco³⁾ bedeutende Veränderungen im gesammten Nervensystem. Die Affectio des Nervensystems bei thyreodectomirten Hunden giebt sich durch das Troussseau'sche Phänomen, durch Steigerung der elektrischen Nervenerregbarkeit und Tetanie kund [Hans Schwartz⁴⁾]. Nach Lanz (a. a. O.) ist der Hauptsitz der Tetania thyreopriva das Mittelhirn oder das verlängerte Mark. Anfallsweise kann bei Hunden Beschleunigung der Athmung bis auf 240 in der Minute auftreten und der Tod durch Athmungslähmung erfolgen. Der Vergiftungszustand giebt sich ferner kund durch Gewichtsverlust [Blumreich und Jacoby⁵⁾], Giftigkeit des Blutes und des Harns [Laulanic⁶⁾, Schaefer⁷⁾], ferner dadurch, dass

¹⁾ G. Pisenti, Di una lesione del sistema nervoso centrale negli animali stiroidati. Atti dell' XI. Congr. med. internaz. Roma 1894. Vol. II. Pat. gen. p. 281.

²⁾ J. Rosenblatt, Sur les causes de la mort des animaux thyroïdectomisés. Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersbourg. III. 1. p. 581. 1894. Ref. Schmidt's Jahrb. 245. Bd. No. 1. p. 126.

³⁾ F. Capobianco, La pneumonite da tiroidectomia e quella da recisione del vago nei conigli. Atti dell' XI. Congr. med. internaz. Roma 1894. Fisiologia. p. 181.

⁴⁾ Hans Schwartz, Experimentelles zur Frage der Folgen der Schilddrüsenexstirpation beim Hunde mit besonderer Berücksichtigung der elektr. Erregbarkeit des Nervensystems. Diss. Dorpat 1888. Ref. Virchow-Hirsch's Jahresber. f. 1889.

⁵⁾ L. Blumreich und M. Jacoby, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse und ihrer Nebendrüsen für den Organismus. Berl. klin. Wochensehr. 1896. No. 15.

⁶⁾ Laulanic, Nouveaux faits pouvant servir à la détermination du rôle des corps thyroïdes. Gaz. de Paris. T. VIII. No. 22. p. 253. Ref. Virchow-Hirsch's Jahresber. 1891. Physiol.

⁷⁾ Schaefer, Les sécretions internes. Association méd. de Grande-Bretagne. 63. session à Londres 1895.

schilddrüsenlose Hunde durch starke Aderlässe, mit oder ohne Ersatz durch Blut gesunder Thiere oder durch physiologische Kochsalzlösung, oder auch direct durch Einspritzen von Hirnrindenextract gesunder Thiere am Leben erhalten werden können, bezw. ihr Zustand gebessert wird [Fano und Zanda¹⁾, Canizzaro²⁾].

Bekannt ist die Abnahme der Zahl der rothen und weissen Blutzellen bei Myxödem. Dasselbe fanden Albertoni und Tizzoni, sowie Dominicis³⁾ bei thyreodectomirten Thieren. Formanek und Haškovec⁴⁾ constatirten bei schilddrüsenlosen Hunden Abnahme der rothen Blutzellen, des Hämoglobins, des Trockenrückstandes des Blutes und des Eisengehaltes, dagegen verzeichneten sie eine Zunahme der weissen Blutzellen. Bei den so operirten Thieren besserte subcutan injicirtes Schilddrüsen-extract den allgemeinen Zustand, wobei die Zahl der Blutzellen zunahm.

Falkenberg⁵⁾ fand theils dauernd, theils wechselnd, Glykosurie; Dominicis⁶⁾ grosse Eiweissmengen (bis 1 pCt.), zuweilen Glykosurie bei etwa $\frac{1}{2}$ der schilddrüsenlosen Hunde und Kaninchen. Notkin⁷⁾ sah constant Albuminurie bei schilddrüsenlosen Katzen und Kaninchen, ebenso in 2 Fällen von Myxödem, wo mit Rückbildung der Krankheitsscheinungen auch die Albuminurie schwand. Letzteres sah auch Ratjen⁸⁾. Hans Schwartz⁹⁾ fand bei der Section der thyreodectomirten Hunde Hepatitis und Nephritis, nehmlich: Congestion, Ver-

¹⁾ G. Fano und L. Zanda, Contributo alla fisiologia del corpo tiroide. Arch. med. Vol. XIII. p. 365. Ref. Virchow-Hirsch's Jahresber. 1889. I. Bd.

²⁾ R. Canizzaro, Virchow-Hirsch's Jahresber. f. 1892. S. 189.

³⁾ Nicola de Dominicis, Zur Physiologie der Schilddrüse. Wiener med. Wochenschr. 1895. No. 39.

⁴⁾ E. Formanek und L. Haškovec, Beitrag zur Lehre über die Function der Schilddrüse. Wien 1896. A. Hölder. S. 36—37.

⁵⁾ W. Falkenberg, Zur Exstirpation der Schilddrüse. Vers. d. Congr. f. innere Med. X. S. 502.

⁶⁾ a. a. O.

⁷⁾ a. a. O.

⁸⁾ Ratjen, Idiopathisches Myxödem. Hamburger Gesellsch. d. Aerzte. Sitz. vom 19. Nov. 1895. Ref. Le Mercredi médical. 1895. No. 50.

⁹⁾ a. a. O.

fettung der Leberzellen und der Nierenepithelien im Bereich der Ferrein'schen Pyramiden, wie dies oft in Folge von Infectionskrankheiten zu sehen ist.

Diese ähnlichen Züge in den sonst verschiedenen Bildern, welche der Athyreoidismus und der Hyperthyreoidismus darbieten, deuten vielleicht darauf hin, dass in diesen beiden entgegengesetzten Zuständen dieselbe giftige Substanz eine Rolle spielt, welche im Organismus gebildet und in der Schilddrüse gesammelt wird, um hier entgiftet zu werden.

Lanz und Trachevski¹⁾ haben durch Schilddrüsenfütterung bei Hunden vollständige Basedow'sche Krankheit erzeugen können. Aehnliches theilen auch Ballet und Enriquez²⁾ mit.

Es würde mich hier zu weit führen, auf die Beziehung der Schilddrüse zum Morbus Basedowii näher einzugehen; ich will nur kurz andeuten, dass ich auf Grund des gegenwärtig vorliegenden experimentell-pathologischen Materials die Annahme für genügend gestützt erachte, dass der Morbus Basedowii durch übermässige Schilddrüsensecretion bedingt sei. Diese durch ihre Menge giftigen Stoffwechselprodukte der Schilddrüse wirken reizend, bezw. lähmend auf die verschiedenen Nervencentra im Gehirn und verlängerten Mark, wodurch — namentlich durch Affection des vasomotorischen Centrums — gesteigerte Frequenz der Herzaction und des Pulses, Dilatation und Pulsation der Gefässe, Schwellung der Schilddrüse, Exophthalmus hervorgerufen werden. Das Zittern, die psychischen Störungen, sowie die Stellwag'-, Gräfe'- und Möbius'schen Zeichen sind auf Reizung der Hirnrinde, sowie auf Ergriffensein der höheren Centra der Augenbewegungen zurückzuführen. Albuminurie und Glykosurie sind abhängig von der Affection der Vagus- und Sympathicuskerne, bezw. von der Reizung des Nierenepithels, Anämie und Kachexie, welche so auffällig sind, dass Basedow seine Krankheit als eine der Chlorose nahestehende Diathese aufgefasst hatte, von der durch mich nachgewiesenen Zerstörung

¹⁾ Kocher's Vortrag auf dem Chirurgen-Congress. Berlin 1895.

²⁾ Congr. der französischen Nerven- und Irrenärzte zu Bordeaux. Aug. 1895. Discussion über Brissaud's Vortrag: Pathogenese des Morb. Basedowii.

der rothen Blutzellen u. s. w. Die Entstehung des Morbus Basedowii durch psychischen Shock (Schreck) ist durch das allgemeine Gesetz bedingt, dass jede Secretion in höheren Organismen unter Nerveneinfluss steht. Diese Theorie des Hyperthyreoidismus erklärt auch die günstige Wirkung der gegen die Anämie und Kachexie gerichteten Therapie [Eisen¹), Höhenklima, Seebäder], sowie die unleugbaren Erfolge der Schilddrüsenresection, wodurch eine Verringerung der absondernden Fläche erzielt wird.

Obgleich Morbus Basedowii und Myxödem nach Obigem zwei entgegengesetzte Zustände sind, so ist es doch nicht ausgeschlossen, dass ersterer schliesslich zu letzterem, d. h. die Ueberreizung eines Organs zu Entartung und Atrophie führen kann. Baldwin²) berichtet über 4 solche Fälle.

Bei dieser Gelegenheit will ich noch einiger negativer chemischer Versuche mit Schilddrüsen-Glycerinextract kurz gedenken; ich fasse sie in Folgendem zusammen:

1. Das Schilddrüsen-Glycerinextract enthält kein zuckerzerzendes (glykolytisches) Enzym.

(10 ccm 5prozentiger Traubenzuckerlösung wurden in den verschiedenen Versuchen mit 1—10 ccm Schilddrüsen-Glycerinextract, bezw. mit Schilddrüsenstückchen versetzt und mit destillirtem Wasser auf 100 ccm verdünnt. Nach 24—48stündiger Digestion bei Bluttemperatur war die Zuckermenge unverändert.)

2. Durch Schilddrüsen-Glycerinextract wird Mucin oder Hühnereiweiss nicht verändert.

(0,9 g reines Mucin, dargestellt nach Loebisch³), mit 90 ccm reinem Wasser oder 1prozentigem Natriumcarbonat,— letzteres behufs Lösung des Mucins,— und 10 ccm Schilddrüsen-extract versetzt, wurden 3—7 Tage bei Bluttemperatur digerirt. Das Mucin zeigte sich gänzlich unverändert; Zucker oder eine

¹⁾ Macphail und Bruce (l. c.) verringerten den Verlust an rothen Blutzellen und Hämoglobin durch Schilddrüsenbehandlung bei ihren Geisteskranken dadurch, dass sie gleichzeitig Eisen verabfolgten.

²⁾ W. W. Baldwin, Some cases of Graves' disease succeeded by thyroid atrophy. Lancet. 1895. No. 3. p. 145.

³⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie. X. Bd. 1886.

zuckerbildende Substanz war nicht abgespalten. — Dasselbe fand sich, als Mucin mit Hühnereiweiss versetzt wurde.).

Zu vorstehenden Sätzen bemerke ich Folgendes:

Um den Diabetes zu erklären, haben manche, z. B. Lépine, für das Pankreas das Vorhandensein eines zuckerzersetzenden Enzyms angenommen, dessen Schwinden den Diabetes bedingen soll. Bekanntlich hat sich diese Angabe von Lépine nicht bestätigt. Da die Zerstörung des Zuckers im Blut erfolgen kann, so könnte ein solches Enzym auch von anderen, als den Verdauungsorganen, geliefert werden. Die obigen Versuche zeigen, dass auch in der Schilddrüse kein solches Enzym vorkommt.

Bezüglich des 2. Satzes führe ich Folgendes an:

Bekanntlich röhrt die Bezeichnung Myxödem daher, dass man von der, diese Krankheit kennzeichnenden, eigenthümlichen, ödematösen Schwellung des subcutanen und anderen Bindegewebes annahm, sie sei durch eine mucingebende Inter-cellularsubstanz bedingt. Auch wollten Horsley und Halliburton¹⁾ bei thyreodectomirten Thieren Zunahme des Mucin gehaltes im Bindegewebe und Blut gefunden haben. Jedoch wurde dies von späteren Forschern durchaus nicht bestätigt. So fand Lebreton²⁾ im Blut eines myxödemkranken Kindes keine Spur von Mucin.

In einem von Grundler³⁾ mitgetheilten Falle von Kachexia strumipriva wird im Sectionsprotocoll ausdrücklich vermerkt, dass es im Unterhautzellgewebe nicht zu schleimiger Entartung, nicht zu Bindegewebshypertrophie, sondern blos zu reichlicher Fettanhäufung kam. Gourlay⁴⁾ unternahm später auf Anregung von Horsley Untersuchungen über Proteine der Thyreoidea, konnte aber in normalen Schilddrüsen weder Mucin nachweisen, noch durch Kochen derselben mit verdünnter Schwefelsäure eine reducirende Substanz abspalten. Zu denselben Ergebnissen gelangten auch Bubnow

¹⁾ W. D. Halliburton, Lehrb. d. chem. Physiol. und Pathol. Heidelberg 1893. S. 527.

²⁾ I. c.

³⁾ Grundler, Beiträge zur klin. Chirurgie. 1885. I. S. 420.

⁴⁾ Gourlay, Journ. of physiology. 14. VIII—IX.

und Sigm. Fränkel a. a. O. Letzterer hält Notkin's gegentheilige Behauptung, dass dessen Thyreoproteid bei längerem Kochen mit 5 prozentiger Säure eine reducirende Substanz abspalte, für einen Irrthum, bedingt durch die grossen Peptonmengen, welche eine Kupferreduction vortäuschen können. —

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. J. v. Fodor für die freundliche Zuvorkommenheit, mit welcher er mir die Laboratoriumsmittel zur Verfügung gestellt hat, sowie für die liebenswürdige Unterstützung, welche mir dabei von seinem Assistenten Herrn Dr. Gustav Rigler zu Theil wurde, meinen besten Dank auszusprechen. Einen grossen Anteil an dieser Arbeit hat Herr Cand. med. J. Pressburger, dessen Eifer und Geschicklichkeit, welche er hierbei bekundete, ich in besonderer Anerkennung hervorheben will.
