

Cun. 1:	Erste Cuneus-Windung;
Cun. 2:	Zweite Cuneus-Windung;
Cs:	Cuneus-Stiel;
Pc:	Praecuneus;
G. ling.:	Gyr. lingualis;
G. fus.:	Gyr. fusiformis;
G. forn.:	Gyr. fornicatus;
F. cun.:	Fiss. cunei;
F. calc.:	Fiss. calcarina;
F. coll.:	Fiss. collateralis;
F. call.-mar.:	Fiss. calloso-marginalis;
F. par.-occ.:	Fiss. parieto-occipitalis;
Art. c.:	Arteria collateralis;
H:	Hinterhorn.

XXIII.

Die Schilddrüse als entgiftendes Organ

von

F. Blum,

Frankfurt a. M.

(Nach einem in der Sitzung des Vereins für innere Medicin zu Berlin am 12. Juni 1899 gehaltenen Vortrage.)

Vor dem Beginne der 80er Jahre konnte man kaum von einer Physiologie der Schilddrüse sprechen; in dem gänzlich unerforschten, geheimnissvollen Gebiete der Blutgefäß-Drüsen lag die Thyreoidea neben Milz, Thymus, Nebenniere und Hypophyse still begraben. Wenn auch Schiff schon im Jahre 1859 die Beobachtung gemacht hatte¹⁾), dass die Wegnahme der Schilddrüse bei Thieren schwere Störungen hervorrufen könne, und obgleich der Würtemberger Arzt Sick²⁾ 1867 bereits die Kranken-

¹⁾ M. Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber und den Einfluss des Nervensystems auf die Erzeugung des Diabetes. Würzburg, 1859, S. 61 f.

²⁾ P. Sick, Ueber die totale Exstirpation einer kropfig entarteten Schilddrüse, und über die Rückwirkung dieser Operation auf die Circulations-Verhältnisse im Kopf. Würtemb. Med. Correspondenzblatt 1867, No. 25.

geschichte eines, nach der Total-Exstirpation der Drüse von eigenthümlichen psychischen Veränderungen befallenen Knaben veröffentlicht hatte, blieb doch die Thyreoidea ein von den Forschern wenig beachtetes Organ, bis die Beobachtungen von Reverdin und Kocher, die beide im Anschluss an Total-Exstirpation von Strumen den eigenthümlichen, heute als Myxoedem bezeichneten Symptomen-Complex auftreten sahen, die allgemeine Aufmerksamkeit auf jenes fast vergessene Capitel der Physiologie lenkten.

Seit jener Zeit ist eine stattliche Literatur entstanden, die rasch die Lebenswichtigkeit der Thyreoidea in ein helles Licht gerückt hat. Wetteifernd haben physiologische und therapeutische Bestrebungen die Erkenntniss des Wesens der Schilddrüse zu fördern gesucht, und so hat sich im Laufe weniger Jahre ein fast unübersehbares Material angesammelt.

Schiff, Zesas, Fuhr, Gley, Moussu, Voit, Munck, v. Eiselsberg und viele andere Forscher auf der einen Seite, Bircher, Horsley, Mendel, Leichtenstern, Ewald, Bruns und noch gar mancher verdienstvolle Autor haben sich an dem weiteren Aufbau der Lehre von der Schilddrüsen-Funktion betheiligt.

Anfangs schienen Thierexperiment und Erfahrungen am Menschen sich gegenseitig völlig zu ergänzen: der Ausfall der Thyreoidea veranlasste entweder die acuten Erscheinungen der Tetanie oder das mehr chronische Symptomenbild der Kachexia thyreopriva. Die Implantation von Schilddrüsen oder die Einverleibung von Extracten u. s. w. aber hob die schädlichen Folgen auf. Eine genauere, vergleichende Betrachtung aber zeigte doch, dass die Analogie nicht so weitgehend war, wie sie zunächst erscheinen mochte. Unter den verschiedenen Thierarten wurden grosse Differenzen in dem Verhalten gegenüber dem Ausfall der Schilddrüsen-Funktion constatirt: Die Pflanzenfresser sollten gar nicht, oder weniger stürmisch und selten nur mit Tetanie auf die Total-Exstirpation der Thyreoidea reagiren; während die Fleischfresser zumeist einer acuten Tetanie erliegen sollten. Der Mensch binwiederum überwindet den Angaben nach in der Mehrzahl der Fälle die vollkommene Strumectomy ohne Schaden, selbst wenn keine Schilddrüsen-Reste vorhanden sind; bei wenigen

der Operirten traten, ähnlich wie im Thierexperiment, schwere Tetanie-Anfälle mit tödtlichem Ausgang ein; andere verfielen langsam oder nach vorausgegangenen Krampfzuständen dem Myxoedema operativum oder, wie Kocher die Erkrankung bezeichnet hat, der Kachexia strumipriva. Diese Kachexie hat aber nur recht wenige Berührungspunkte mit derjenigen der Versuchsthiere:

Das Myxoedem der Thiere ist heute noch ein sehr umstrittenes Krankheitsbild, und speciell die Kachexia thyreopriva des Hundes, dessen Verhalten nach Entfernung der Schilddrüse am eingehendsten studirt ist, kennzeichnet sich wohl als ein allgemeiner Verfall, aber, wie ich Ihnen bildlich demonstriren kann, nicht als ein Myxoedem.

Und auch die Resultate der Schilddrüsen-Fütterung bei Mensch und Thier haben sich doch nicht so eindeutig erwiesen, als man zu glauben geneigt war. Wohl besteht voll und ganz die Wirksamkeit der Schilddrüsen-Präparate bei dem menschlichen Myxoedem, aber die lebensrettende Kraft von Schilddrüsen oder ihren Derivaten bei thyreopriven Thieren hat sich an grossem Versuchsmaterial nicht zu behaupten vermocht.

Die nur recht mangelhafte Uebereinstimmung der experimentellen und klinischen Resultate, und das so wechselvolle, fast unberechenbare Verhalten sogar innerhalb der gleichen Thierspecies hat bei manchen Physiologen Zweifel an der functionellen Wichtigkeit der Thyreoidea erregt, und immer wieder die Anschauung aufkommen lassen, es sei dem Organ trotz mancher Anzeichen dennoch keine lebenserhaltende Thätigkeit zuzusprechen. Kein Kliniker hat dem wohl beipflichtet, und auch von Seiten der meisten Physiologen ist energischer Widerspruch erhoben worden. Ziehe ich das Facit der ganzen Discussion, so kann es nur dahin lauten:

Die Function der Schilddrüse ist bei bestimmten Thierklassen, denen auch der Mensch angehört, eine lebenswichtige; sie ist jedoch wesentlich complicirter, als man nach pathologischen oder einzelnen physiologischen Erfahrungen anzunehmen geneigt war. Ein einseitiges Studium des Organs nach seinem chemischen, histologischen oder pathologischen Verhalten führt gar leicht auf Abwege, und, wenn irgendwo in der Medicin, heisst es auf diesem

Arbeitsfelde: getrennt marschiren und vereint schlagen führt am besten zur endlichen Lösung des Problems.

Auch von Seiten derjenigen, die von der Lebenswichtigkeit der Thyreoidea überzeugt waren, sind ihr schon mancherlei verschiedene Aufgaben zugewiesen worden: Die einen sahen in ihr ein secretorisches Organ, das einen für den Gesammt-Stoffwechsel oder für die Ernährung des Nervensystems nothwendigen Stoff liefere; andere erklärten das Secret für ein in der Schilddrüse gebildetes Antitoxin, das dazu bestimmt sei, giftige Stoffwechsel-Producte im Kreislauf unschädlich zu machen¹). Eine dritte Gruppe nahm einen Verdauungs-Process der Art in der Drüse an, dass schädliche Stoffe dort vermittelst eines Enzyms in nützliche und für den Organismus nothwendige Substanzen umgewandelt würden, deren Fehlen Erkrankungen hervorzurufen vermöge²).

Durch alle diese Hypothesen zieht sich als leitender Gedanke: die Schilddrüse ist ein Organ mit einer specifisch wirksamen inneren Secretion. Selbst die Anhänger der oben kurz skizzirten Entgiftungstheorie sind gleichzeitig den Spuren Brown-Séquard's gefolgt.

Baumann, der Entdecker des Jods in der Schilddrüse, nahm an, das von ihm und Roos dargestellte Jodothyron sei das eigentlich wirksame Agens, auf dessen Anwesenheit sämmtliche physiologischen Eigenschaften gegründet seien.

Vor nunmehr 2 Jahren bin ich der bisherigen Lehre von der Function der Schilddrüse auf Grund eines ausgedehnten Untersuchungs-Materials entgegen getreten, indem ich der Thyreoidea die Function einer secernirenden Drüse abgesprochen, und sie als ein Schutzorgan für das Central-Nervensystem bezeichnet habe, dessen Aufgabe in einer Fesselung und Entgiftung bestimmter, im Körper continuirlich entstehender Gifte beruht.

„Die Schilddrüse“ — so lautete das Endresultat meiner damaligen Untersuchungen³) — „greift aus dem Blutstrom be-

¹⁾ Vergl. z. B. Wormser, Experimentelle Beiträge zur Schilddrüsen-Frage. Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 67, S. 505.

²⁾ Notkin, Zur Schilddrüsen-Physiologie. Dieses Arch. Bd. 144, Supplementheft, S. 224.

³⁾ F. Blum, Ueber den Halogen-Stoffwechsel und seine physiologische Bedeutung. Münch. Med. W. 1898, No. 8, 9 u. 11.

stimmte, im Körper entstandene toxische Substanzen auf, bildet mit ihnen zu den Eiweisskörpern gehörige Verbindungen, die die Drüse nicht eher verlassen, als bis sie unschädlich gemacht sind. Ein entgiftendes Moment der Thyreoidea bildet das Jod, das dort aus Jodsubstanzen freigemacht wird, und sich alsdann mit den Toxalbuminen der Drüse derart umsetzt, dass sie dadurch entgiftet werden.

Findet ein continuirlicher Jod-Stoffwechsel in der Drüse statt, so könnte das Jod event. das einzige antitoxische Princip der Thyreoidea darstellen; andernfalls müssten noch sonstige Umsetzungen bei Unschädlichmachung der von der Schilddrüse aufgegriffenen toxischen Substanzen mitwirken.“

Man hat dem entgegengehalten, das mikroskopische Bild beweise die drüsige Natur der Thyreoidea. Einen präformirten Ausführungsgang besitzt die Schilddrüse ja nicht, und wie wenig sichergestellt die Bahnen jenes angenommenen Secret-Abflusses sind, das zeigt ein Satz, den Hürthle, auf dessen histologische Arbeit über den Secretions-Vorgang¹⁾ man sich namentlich befreuen hat, gegen Ende jener Veröffentlichung ausspricht:

„Ob nun das Drüsensecret wirklich auf diesem (nehmlich sich „je nach Bedürfniss“ bildenden Intercellular-Gängen) oder auf anderen, noch unbekannten Wegen dem Körper zugeführt wird, muss erst durch weitere Untersuchungen festgestellt werden.“

Hürthle's Untersuchungen, wie die früheren von Boéchat, Baber, Biondi und Langendorff beweisen wohl, dass in der Thyreoidea sich ein Lebensprocess abspielt; sie vermögen aber keineswegs darzuthun, dass die Thätigkeit des Organs eine secretorische ist. Ob die der Blutbahn entnommenen Stoffe toxische oder ernährende Substanzen sind, ob das mit dem Lymphstrom Fortgeschwemmte nur Abbau-Producte, also Excrete darstellen, oder ob die Lymphe einen für den Organismus lebens wichtigen Stoff — ein Secret — mit sich führt, das entscheidet das Mikroskop zur Zeit noch nicht.

¹⁾ Hürthle, Beiträge zur Kenntniss des Secretions-Vorgangs in der Schilddrüse. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 56, 1894, S. 1.

Auch der Einwand, die Heilerfolge von Schilddrüsen-Präparaten und -Extracten bei thyreopriven Thieren sprächen zu Gunsten der Secretions-Theorie, ist unschwer zu entkräften. Man könnte ja mit eben solchem Rechte, wie man die vermeintlichen positiven Erfolge für die Secretions-Lehre in's Feld führt, sagen, die normaler Weise nur in der Schilddrüse vorhandenen giftbindenden Fangsubstanzen behielten, wenn sie durch künstliche Einverleibung in den Kreislauf gelangen, ihre, um die Bezeichnung von Ehrlich¹⁾) anzuwenden, haptophoren Eigenschaften bei, fesselten durch dieselben das Toxin an sich, und machten es weniger reactionsfähig.

Aber ein anderer, weit schwerwiegenderer Grund macht jenen Einspruch gegenstandslos und hinfällig. Es hat sich nehmlich an ausgedehntem Versuchsmaterial erweisen lassen, dass die Schilddrüsen-Darreichung jene Heilkraft nicht besitzt.

Baumann²⁾ glaubte, durch einige scheinbare Erfolge veranlasst, mittelst Jodothyryin alle thyreopriven Hunde retten zu können, und erklärte die Misserfolge durch zufällige Störungen und Unregelmässigkeiten in der Jodothyryin-Aufnahme. Gottlieb sah keinerlei günstige Einwirkung von dem Jodothyryin, meinte aber der getrockneten Drüse, dem Thyraden, auf Grund seiner allerdings wenig zahlreichen und nur 18 Tage währenden Beobachtungen einen lebensrettenden Einfluss zuschreiben zu dürfen. Fränkel³⁾ sprach seinem Thyreo-Antitoxin krampfstillende Eigenschaften zu, weil seine in Tetanie liegenden Thiere gleich nach der Einspritzung des Mittels wieder herumlaufen konnten. Es kamen dann noch eine ganze Reihe von Einzelbeobachtungen zur Veröffentlichung, die theils für, theils gegen jene behauptete Wirkung des Jodothyryins gedeutet wurden. Definitiv entschieden

¹⁾ Man vergleiche bezüglich der übereinstimmenden Anschauungen, die sich aus dem Verhalten des Organismus gegenüber bacteriellen Vergiftungen und Auto intoxicationen ergeben haben, meinen Aufsatz über „Die Schilddrüse als entgiftendes Organ“. Berl. klin. Woch. 1898, No. 43.

²⁾ E. Baumann u. E. Goldmann, Ist das Jodothyryin der lebenswichtige Bestandtheil der Schilddrüse? Münch. Med. W. 1896, No. 47.

³⁾ S. Fränkel, Wiener Med. Bl. 1896, No. 13, 14, 15, u. Wien. klin. Woch. 1895, No. 48.

worden ist diese Frage erst durch die Arbeiten von Wormser¹⁾, Stabel²⁾ und Pugliese³⁾.

Diese drei Autoren haben an einer grösseren Anzahl von Hunden während einer genügend langen Beobachtungszeit sich überzeugt, dass dem Jodothyrin eine sichere, lebenserhaltende Wirksamkeit nicht zukommt. Wormser war noch der Meinung — allerdings ohne sich auf entsprechend grosse, eigene Versuchsreihen zu berufen —, das Thyraden besitze die dem Jodothyrin mangelnde Heilkraft; Stabel aber hat an 8 und Pugliese an 12 Hunden gezeigt, dass auch das Thyraden nicht mehr zu helfen vermag, als das Jodothyrin. Ich selbst habe 20 thyreodectomirte Hunde mit frischen Hammels- oder Schweine-Schilddrüsen nachbehandelt, und habe mich nicht von einer lebenserhaltenden Wirksamkeit bei dieser einwandfreisten Fütterungs-Methode überzeugen können. Wer die zwar schweren, aber in ihrem Ablauf so wechselvollen Folge-Erscheinungen der Total-Exstirpation der Schilddrüse kennt, der weiss, wie schwierig die Prognose im Einzelfalle zu stellen ist: Gar oft, wenn das Thier eben noch die allerschwersten Attauen von Dyspnoë, von klonischen Zuckungen und sogar von Streckkrämpfen dargeboten hat, kommt es, spontan oder auf einen Anruf hin, wie ein gesundes Thier gelaufen. Betastet man aber in einer solchen, oftmals recht lange anhaltenden, vermeintlichen Ruhепause das Thier, dann wird man gar deutlich darüber belehrt, dass nur die groben Zuckungen aufgehört haben; die Musculatur des ganzen Körpers jedoch befindet sich in einem eigenthümlichen, beständigen Schwirren, und der aufgelegten Hand theilt sich eine intensive Wärme mit. Die Temperatur solcher scheinbar ruhiger Thiere beträgt nicht selten 43° C. Erst innerhalb von Stunden tritt, zugleich mit einer hochgradigen Ermattung, ein Absinken ein. Es ist bei der weitaus grösseren Anzahl meiner operirten, behandelten wie unbehandelten Hunde nach dem ersten schweren, oft tagelang anhaltenden Tetanie-Anfall nochmals zu einer freien Periode gekommen, wäh-

¹⁾ a. a. O.

²⁾ Stabel, Versuche mit Jodothyrin und Thyraden an thyreodectomirten Hunden. Berl. klin. Woch. No. 33, 34 u. 35. 1897.

³⁾ Angelo Pugliese, Ueber die Wirkung von Thyreoidea-Präparaten bei Hunden nach Exstirpation der Schilddrüse. Arch. f. d. ges. Physiol. 1898, Heft 5 u. 6, S. 305.

rend welcher das Thier sich zu erholen schien. Aber dann beginnt das anfängliche Krankheitsbild ein-, zweimal von Neuem, bis ein plötzlicher Streckkrampf oder epileptiformer Anfall mit intensivstem Athmungskrampf dem Leidensprocess ein Ende bereitet. Manchmal, aber weniger häufig, schliesst sich auch an die ersten Anfälle ein subacuter bis chronischer Verfallsprocess an, eine Kachexia thyreopriva, die sich nicht allein durch die Fressunlust solcher Thiere erklären lässt. Die Abbildungen des Hundes 110 bringen die Leidensgeschichte eines solchen Thieres in charakteristischer Weise zur Anschauung. Im Laufe der vier Wochen, um welche das Thier die Operation überlebte, ist es ohne ausgesprochene Tetanie allmählich kachectisch verfallen, und hat dabei beiderseits durch perforirte Ulcera der Cornea sein Sehvermögen eingebüsst. —

Solche und ähnliche Zustände haben auch die mit Schilddrüsen nachbehandelten Hunde gezeigt. Die Photographien der Hunde 101—104 und des Hundes 113 legen ein sprechendes Zeugniß für die Unwirksamkeit der Nachbehandlung mit Schilddrüsen ab. Andererseits möchte ich bitten, sich die Bilder des Hundes 97 anzusehen: Die Krankengeschichte dieses Thieres zeigt, mit welchen zufälligen Schwankungen man rechnen muss, und wie leicht man auf Irrwege in der Beurtheilung einer Behandlungs-Methode hier geführt werden kann.

Das Thier erhielt vom Tage der Operation, dem 24. October 1898, ab täglich Schweine-Schilddrüsen in sinkender Dosis von 10—1 Stück. Während dieser Fütterungs-Periode zeigte es nur einmal — am 4. Tage — leichtes Muskelschwirren; sonst verhielt es sich rubig und frass gut, magerte allerdings erheblich dabei ab. Nach 14 Tagen wurde die Schilddrüsen-Fütterung ausgesetzt, und 6 Tage darauf bekam das Thier die schwere Tetanie, in der Sie es zweimal abgebildet sehen. Nichts lag näher, als der Schluss, dass das Weglassen des lebensrettenden Mittels die Veranlassung zur Erkrankung gewesen sei; aber gegen Erwarten erholte sich das Thier ohne jegliche Behandlung wieder, und war von da ab 19 Tage völlig anfallsfrei und munter; es frass sein hauptsächlich aus Fleisch bestehendes Futter und nahm erheblich an Gewicht zu. Von jener Zeit ab kamen dann und wann, aber stets nur in der Nacht, kurzdauernde Tetanie-Anfälle, die ich dadurch zu beobachten Gelegenheit hatte, dass ich auch Nachts das Thier überwachte. Am Tage merkte man ihm nichts mehr von den nächtlichen Krampfzuständen an. Kurz vor Weihnachten 1898, also 2 Monate nach der Total-Exstirpation, begannen sich die Anfälle zu häufen und veränderten

ihren Charakter; sie wurden mehr epileptiformer Natur mit vorausgehendem Schreien. Dann trat eine offbare Verblödung ein; das Thier stand oft lange regungslos und mit stupidem Ausdruck da, oder taumelte im Käfig herum. Am 72. Tage batte es nur noch 34° C. Temperatur, und wurde in jenem trostlosen Zustand, in dem man es dort liegen sieht, getötet, um agonale Veränderungen an den Organen, die mikroskopisch untersucht werden sollten, zu vermeiden.

Ich habe mich so lange mit den Folge-Erscheinungen der Thyreoektomie und mit der Beurtheilung der Heilkraft von Schilddrüsen gegenüber der Kachexia thyreopriva aufgehalten, weil ich einmal durch den Hinweis auf das wechselvolle Bild der Erkrankung manche der bisherigen Widersprüche der Forscher erklären, und andererseits den vornehmlichsten Einwand gegen meine Lehre, dass die Thyreoidea keine secretorische Drüse sei, entkräften zu können glaube.

Der Umstand, dass von dem ersten Hundert Hunden, denen ich mit sorgsamer Schonung der benachbarten Nerven die Schilddrüsen exstirpiert habe, nur 4 — diese allerdings ohne Schilddrüsenreste oder Nebenschilddrüsen — gesund geblieben sind, hat mich zu der Ueberzeugung geführt, dass die Schilddrüse ein lebenswichtiges Organ ist. Es erscheint mir unberechtigt, aus dem Ueberleben jener 4 Hunde einen anderen Schluss zu ziehen, als dass wir über gewisse Reservekräfte des Organismus derzeit noch nicht unterrichtet sind. Der Umstand aber, dass die thyreopriven Hunde selbst durch die Einverleibung von frischen Drüsen nicht sicher am Leben erhalten werden können, spricht gegen die Behauptung, dass die specifische Wirksamkeit der Thyreoidea auf einem Secretions-Process beruht.

Die Heilbarkeit des Myxoedems durch Schilddrüsen-Präparate hat man — um auch hierauf noch einzugehen — als ultimum refugium für die Secretions-Theorie benutzt. Ich glaube aber, wenn man überhaupt solche, mit dem Thierversuch so wenig übereinstimmende Verhältnisse in die Discussion ziehen, und nicht lieber umgekehrt ihre Aufklärung aus dem Fortschritt der physiologischen Forschung erwarten will, dass man dann auch Erklärungen, die mit anderen klinischen Beobachtungen in gutem Einklang sind, als vollberechtigt anerkennen muss: Die Darreichung von Schilddrüsen wirkt bekanntermaassen steigernd auf die Verbrennungs-Processe im Organismus; bei dem Myxoedem-

kranken nun werden, wie bei dem Fettleibigen, in erster Linie die abnormen Ablagerungen durch die vermehrte Oxydation getroffen, und auf diese Weise kommt eine heilsame Entlastung zu Stande.

Eine solche Anschauung erklärt zwanglos die Erfolge der Schilddrüsen-Darreichung in der Myxoedem-Therapie im Rahmen der vorliegenden Beobachtungen, und stützt nicht eine Hypothese durch eine andere.

Einen Beweis dafür, dass die Schilddrüse ein lebenswichtiges Secret in den Kreislauf liefere, ist durch die Erfolge der Myxoedem-Therapie also nicht erbracht, und damit dürfte alles erschöpft sein, was bisher für die Secretions-Theorie der Schilddrüse angeführt worden ist.

Forscht man aber der Lebenstätigkeit der Drüse in ihrem Verhältniss zum Gesammt-Organismus nach, dann lassen sich eine ganze Reihe von Beobachtungen anführen, die dafür sprechen, dass in der Thyreoidea ein Gift aus dem Kreislauf aufgegriffen und dort entgiftet wird. Ehe ich des Genauerer darauf eingehé, stelle ich der Uebersicht halber diese Befunde im Folgenden kurz zusammen:

- 1) Die Schilddrüse beherbergt eine toxische, jodhaltige Substanz.
- 2) Nach Aufnahme von anorganischen Jodsalzen in den Organismus entwickelt sich in der Thyreoidea ein Jodirungs-Process.
- 3) Ein solcher Jodirungs-Process ist ein eminent entgiftender Factor.
- 4) Der Organismus besitzt eine derart ausgiebige, zerstzende Kraft gegenüber der Jodsubstanz der Schilddrüse, dass man alles derartige einverleibte Jod alsbald in den Excreten wiederfindet.
- 5) Trotzdem gelingt es nicht, Hunde durch wochen- und monatelange Entziehung der Halogen-Zufuhr ihres Jodvorrathes zu berauben. Sie sterben im Chlorhunger; die Schilddrüse aber ist jodhaltig geblieben.
- 6) Die Lymphdrüsen, in welche die Lymphgefässe der Thyreoidea, die angeblichen Abfuhrwege des Secrets, einmünden, sind stets jodfrei; ebenso sind die Lymphe, das Blut und das Central-Nervensystem normaler Hunde jodfrei.

7) Der Entfernung der Schilddrüse folgt beim Hunde fast ausnahmslos ein schweres Krankheitsbild und der Tod. In dem Central-Nervensystem der Thiere finden sich erhebliche Veränderungen in den Ganglienzellen.

8) Der Einverleibung von Schilddrüsen-Substanz an gesunde oder trotz der Thyreoektomie gesund gebliebene Hunde folgen häufig Störungen und Krankheitszustände; sie haben jedoch mit denjenigen thyreopriven Thiere keinerlei klinische Aehnlichkeit.

Die toxischen Eigenschaften des Schilddrüsen-Gewebes geben sich darin kund, dass die Einverleibung von Schilddrüsen-Saft den Stoffwechsel derartig alterirt, dass es zu Eiweisszerfall, Fetteinschmelzung, Tachycardie und anderen Störungen kommt. Das ist eine toxische Einwirkung, die, wofern sie lange fortgesetzt wird, zum Tode zu führen vermag; und zwar tritt der Exitus lethalis, wie mir mehrere Versuche gezeigt haben, entweder unvorhergesehen rasch und plötzlich ein, oder er beschliesst die mit hochgradiger Abmagerung und Ermattung einhergehende Leidengeschichte des Thieres¹⁾.

Ich habe Ihnen dort Abbildungen eines Hundes aufgestellt, der trotz Total-Exstirpation der Schilddrüse gesund geblieben war, dann aber durch Schilddrüsen-Fütterung schwer erkrankt ist. Um ihn nicht zu verlieren, habe ich alsdann die Darreichung eingestellt, woraufhin sich das Thier langsam wieder erholt hat.

Die giftige Substanz der Schilddrüse habe ich als ein mit Jod mehr oder weniger vollständig gesättigtes Toxalbumin erkannt²⁾. Dem halogenfreien Thyreotoxalbumin kommt ein Stickstoffgehalt von etwa 16 pCt. zu³⁾. Das von Baumann isolirte Jodothyrin präexistirt nicht und ist ein inconstantes Spaltungsproduct dieses Jodtoxabumins.

Dem Ruhmestitel dieses Forschers thut eine solche kleine Abänderung seiner Angaben wahrlich keinen Abbruch; andererseits ist es mir vollkommen unverständlich, wie nach meiner

¹⁾ Man vergleiche Georgiewsky, „Ueber die Wirkung von Schilddrüsen-Präparaten auf den thierischen Organismus“. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 33, 1./2. und Centralbl. f. d. med. Wissensch., XXVII, 1895.

²⁾ F. Blum, „Die Jodsubstanz der Schilddrüse und ihre physiologische Bedeutung.“ Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26, Heft 1 u. 2.

³⁾ F. Blum, „Ueber die Jodzahl der Eiweisskörper“. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 28. Heft 3 und 4. S. 298 f.

Entdeckung der Fähigkeit der Eiweisskörper Jod in sich aufzunehmen und Jodeiweiss zu bilden, nach dem Nachweis der Inconstanz des Jodothyryns je nach Herkunft und Spaltung und im Hinblick auf die Jodzahl des mit dem Halogen gesättigten Schilddrüsen-Eiweisses noch neuerdings eine Veröffentlichung erscheinen konnte, mit der Behauptung, ich hätte keinen Beweis für die Classificirung der Jodsubstanz der Schilddrüse zu den Jod-Eiweisskörpern erbracht¹).

Nachdem ich gezeigt habe, dass alle Eiweiss-Substanzen Jod in sich intramolecular aufzunehmen vermögen, und nachdem nunmehr allgemein zugestandenermaassen²) die Jodsubstanz der Schilddrüse dort nicht als Jodothyryin präexistirt, sondern nur eine jodhaltige Substanz mit den Eigenschaften eines Eiweisskörpers sich findet, hat die Jodsubstanz so lange als Jodeiweiss, und zwar als toxisches Jodeiweiss zu gelten, bis von anderer Seite ein Gegenbeweis erbracht ist.

Wenn ich von einer Jodzahl des Schilddrüsen-Eiweisses spreche, so bedarf das Wort einer Erläuterung. Wie für die Fette, giebt es, wie ich entdeckt und in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Vaabel in meinem Laboratorium ausgearbeitet habe, für die Eiweisskörper eine Jodzahl, die durch die Jodmenge, welche die betreffende Eiweiss-Substanz in ihr Molekül aufzunehmen vermag, ausgedrückt wird, und die durchaus dazu angethan ist, zur Charakterisirung und Rubricirung von Eiweiss-Substanzen mit zu dienen. Die Jodzahl, der Sättigungs-Coefficient des Schilddrüsen-Eiweisses, mag man nun das Gesammt-Extract oder nur das nach Notkin durch Halbsättigung mit Ammonsulfat dargestellte, von Oswald in der irrtümlichen Meinung, es handle sich hier um eine einheitlich zusammengesetzte Verbindung, neuerdings als Thyreoglobulin bezeichnete Eiweiss zur Feststellung verwenden, liegt bei 6—7 pCt. Jod. Vergleicht man damit die Jodzahl der Eiweisskörper des die Drüse durchströmenden Blutes und der Lymphe, so ergiebt sich eine nicht unerhebliche Differenz, indem dem Serumglobulin eine Jod-Aufnahmefähigkeit

¹⁾ A. d. Oswald, „Die Eiweisskörper der Schilddrüse.“ Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 27, Heft 1 u. 2.

²⁾ F. Blum, a. a. O. R. Tambach, „Zur Chemie des Jods in der Schilddrüse.“ Zeitschr. f. Biolog., Bd. 18, S. 549, 1898. A. Oswald, a. a. O.

von 9—10 pCt., dem Serumalbumin eine solche von 10—11 pCt. zukommt.

Das Jod der Jodsubstanz entstammt offenbar anorganischen, da oder dort in der Nahrung enthaltenen Jodsalzen; wenigstens vermag die Schilddrüse aus diesen besonders leicht ihren Jodvorrath zu ergänzen. Wie überaus verbreitet und den Lebewesen zugänglich übrigens das Jod in der Natur sein muss, zeigte mir die Untersuchung der Schilddrüsen von Gemsen und Edelhirschen, die allesamt Jod in recht beträchtlicher Menge enthielten, nämlich 1,3—10,0 mgr.

Ich muss nach meinen Untersuchungen annehmen, dass ein gänzliches Fehlen von Jod in der Schilddrüse ein überaus seltenes Vorkommniss ist, und dass die Art des Nachweises da und dort die Abwesenheit von Jod vorgetäuscht hat. Chloroform lässt nämlich bei Gegenwart von Schwefelsäure und Nitrit verhältnissmässig beträchtliche Jodmengen für Auge und Titration verschwinden.

Verfüttert man Thieren Jodalkali, so steigt, wie schon Baumann gezeigt hat, der Jodgehalt der Thyreoida erheblich, und zwar vermehrt sich ausschliesslich das organisch gebundene Jod. Diese Bereicherung ist eine sehr beträchtliche und rasch von Statten gehende. Schon ganz kurze Zeit nach der Eingabe von Jodalkali ist der Jodvorrath der Schilddrüse angewachsen, ohne dass noch Jodalkali zugegen ist¹⁾.

Die Vermehrung des organisch gebundenen Jods kann nun nicht durch einen Zusammentritt von Jodalkali und Schilddrüsen-Substanz entstanden sein, sonst müsste, im Gegensatz zu dem thatssächlichen Verhalten, sich unschwer durch Säuren oder Alkalien das Jodalkali wieder abspalten lassen. Es ist vielmehr aus dem Jodalkali Jod frei geworden, und es hat sich dann in der Schilddrüse, — das beweist die Vermehrung des organisch gebundenen Jods nach der Darreichung von anorganischen Jodsalzen, — ein Jodirungs-Process vollzogen.

Um die physiologische Bedeutung eines solchen Jodirungs-Vorgangs zu erkennen, braucht man ihn nur experimentell nachzuahmen: Lässt man Jod in constant neutraler oder durch Na-

¹⁾ F. Blum, „Ueber den Halogenstoffwechsel und seine Bedeutung für den Organismus“. Münch. med. Wochenschr., No. 8, 1898.

trium bicarbonicum schwach alkalisch reagirender Lösung bei Körpertemperatur auf Schilddrüsen-Substanz einwirken, so verliert diese vollkommen ihre specifische Giftigkeit. Sie vermag weder Eiweiszerfall noch Fett-Einschmelzung mehr hervorzurufen¹⁾.

In welchem Umfange diese Unschädlichmachung von Giftstoff durch die Jodirung in der Schilddrüse sich vollzieht, ist schwer zu sagen; nach Eingabe von Jodverbindungen ist jedenfalls die Umsetzung eine sehr ausgiebige. Es dürfte aber keineswegs ausgeschlossen sein, dass das an Jodsubstanz gebundene Jod neuerlich durch die oxydativen Kräfte des Körpers aus seiner Bindung befreit, und so immer wieder nutzbar gemacht wird.

Dass der Organismus in der That die Fähigkeit besitzt, die Jodsubstanz der Schilddrüse im Kreislauf wenigstens zu zerlegen, haben die vergleichenden Untersuchungen zwischen eingegebenem und ausgeschiedenem Jod gezeigt.

Giebt man genau abgemessene und analysirte Schilddrüsen-Extracte, und bestimmt alsdann den Jodgehalt von Fäces und Urin, so zeigt sich, dass Jodzufuhr und Jodausfuhr, soweit man das überhaupt hier erwarten kann, gut übereinstimmende Werthe ergeben; es wird also die Jodsubstanz im Organismus in der That vollkommen zersetzt.

Als einzige für diese Bestimmungen brauchbare Methode hat sich mir, dies sei hier bemerkt, das folgende Verfahren bewährt:

Ein nicht zu kleiner Theil von Schilddrüsensaft, von Urin oder Fäces wird mit Aetznatron und Salpeter vorsichtig zerlegt und geschmolzen; aus der kalten Lösung der Schmelze wird das Jod durch verdünnte Mineralsäure entbunden, und nunmehr mittelst gereinigtem Schwefelkohlenstoff im Scheidetrichter mehrfach extrahirt. Die Titration geschieht nach den Angaben von Fresenius²⁾, nach Waschen des Schwefelkohlenstoffs mit Wasser und nach Zusatz einer Lösung von Natrium bicarbonicum, mittels $\frac{1}{100}$ N. Thiosulfat Lösung bis zur Entfärbung. Ein etwaiger Ueberschuss von Thiosulfat, der übrigens möglichst vermieden werden soll, wird durch $\frac{1}{100}$ N. Jodlösung nach Stärkezusatzzurücktitriert.

¹⁾ Ibidem No. 11.

²⁾ Anleitung zur quant. Analyse, 6. Aufl., 1. Bd., S. 482.

Dies ist auch — das möge hier eingeschaltet werden — die verlässlichste Methode zur quantitativen Jodbestimmung in den Schilddrüsen.

Zum Beleg für die zersetzende Kraft des Organismus gegenüber der Jodsubstanz der Schilddrüse seien hier einige Versuchsergebnisse angeführt:

Stoffwechsel-Hund 12 erhält vom 2. bis 7. Febr. d. J. in Form von Schilddrüsen-Extract 0,163 gr Jod; er scheidet daraufhin in den Fäces dieses und der nächsten 6 Tage 0,082 gr Jod aus, während sich im Urin vom zweiten Fütterungstage ab bis zum dritten Tage nach beendigter Eingabe 0,101 gr Jod findet. Es stehen sich also die Jodzufuhr mit 0,163 und die Ausfuhr mit 0,183 gr gegenüber¹⁾.

Stoffwechsel-Hund 10 bekam vom 26. bis 31. Januar d. J. 0,355 gr Jod in Form von Schilddrüsensaft; er schied daraufhin 0,033 gr Jod im Koth aus und 0,314 gr im Urin; das ist im Ganzen 0,347.

Solcher Reihen besitze ich zur Zeit 18, glaube jedoch das Principielle davon, die zerlegende Kraft des Organismus, mit obigen Beispielen hinreichend dargethan zu haben.

Benutzt man das Jod der Schilddrüsen-Substanz quasi als Führer zur Erforschung der Thätigkeit der Thyreoidea etwa so, wie man sonst eine Farblösung injicirt, um Zu- und Abflusswege eines Organs kennen zu lernen, dann ergiebt die Untersuchung, dass das Jod stets in der Schilddrüse verbleibt.

Im Anschluss daran, dass Hürthle²⁾ angiebt, bei Injection von Berlinerblau-Lösung in das Schilddrüsen-Gewebe zeigten sich vornehmlich die am oberen Pol abgehenden Lymphgänge bis zu den Lymphdrüsen des Unterkiefer-Winkels — diese eingerechnet — mit Farbstoff gefüllt, habe ich, da ja doch die Lymphgefässe das Secret der Schilddrüse dem Körper übermitteln sollen, bei 12 Hunden jene Drüsen, in denen als erster Station nach der Thyreoidea am leichtesten Jod sich hätte nachweisen lassen müssen, entnommen, habe aber niemals Jod in denselben gefunden, obgleich die Schilddrüsen jodhaltig waren.

Neuerdings bin ich noch einen Schritt weiter gegangen,

¹⁾ Eine absolute Genauigkeit ist bei den grossen Zahlen, mit denen die analytischen Werthe multiplizirt werden müssen, nicht zu erwarten. So wurde z. B. in diesem Falle der Jodgehalt von 100 ccm Urin bestimmt, während 4030 ccm ausgeschieden waren. Es musste also der gefundene Werth mit 40,3 vervielfältigt werden.

²⁾ a. a. O.

und habe den directen Beweis erbracht, dass die Lehre, die Thyreoidea liefere ihren Jodkörper als wirksames Secret in die Lymphbahn, eine durchaus irrite ist, indem ich die nach Anlegung einer Lymphfistel gewonnene Lymphe auf Jod untersucht habe: Die Lymphe, von der ich einmal sogar über 100 ccm verarbeitet habe, enthielt keine Spur von Jod.

Auch das Blut ist stets jodfrei, und ebensowenig ist in dem Central-Nervensystem auch nur die geringste Quantität normaler Weise auffindbar. In Blut oder Lymphe, oder doch an der Stelle, wo sich der Ausfall der Thyreoidea am prägnantesten geltend macht, dem Central-Nervensystem, hätte sich, wofern die Schilddrüse wirklich die eine specifische Jodsubstanz abgebende Drüse gewesen wäre, doch irgendwann Jod nachweisen lassen müssen.

Alle diese Ergebnisse machen es unzweifelhaft, dass die Thyreoidea ihre sogenannte „wirksame“ Substanz nicht in den Kreislauf abgibt. Hiermit stimmt auch die Beobachtung über ein, dass die Schilddrüse ihr Jod trotz Aufhebung jeder Halogenzufuhr energisch zurückhält. Bei der nachgewiesenen zersetzenden Kraft der Schilddrüse gegenüber der in den Kreislauf gelangenden Jodsubstanz der Thyreoidea (s. o.), und bei der Durchlässigkeit der Nieren für die jodhaltigen Abbau-Producte, hätte bei Jodentziehung die Schilddrüse, wofern sie das gemuthmaasste jodhaltige Secret in den Kreislauf liefert, in kurzer Zeit jodfrei sein müssen. Es ist dies aber bei 8 daraufhin von mir untersuchten Hunden, die alle im Chlorhunger äusserst abgemagert zu Grunde gingen, trotzdem sie durch die wochen- und monatelange Fütterung mit ausgekochter Nahrung längst ihre Salzsäure im Magensaft verloren hatten, niemals der Fall gewesen.

Chlorhund 9. 2. Decbr. 1897 bis 17. Januar 1898.

Trockengewicht der Schilddrüsen: 0,38 gr.

Jodgehalt: 0,0013 gr.

Chlorhund 10. 2. Decbr. 1897 bis 31. Januar 1898.

Trockengewicht der Schilddrüsen: 0,55 gr.

Jodgehalt: 0,00191 gr.

Chlorhund 13. 5. Febr. 1898 bis 20. März 1898.

Trockengewicht der Schilddrüsen: 1,33 gr.

Jodgehalt: 0,00381 gr.

Chlorhund 15. 20. Febr. 1898 bis 28. März 1898.

Trockengewicht der Schilddrüsen: 0,36 gr.

Jodgehalt: 0,00064 gr.

Chlorhund 16. 1. April 1898 bis 15. Juni 1898 ausgekochte Nahrung; einige Zeit lang vollkommen jodfreies Chloralbacid als Beigabe.

Trockengewicht der Schilddrüsen: 0,61 gr.

Jodgehalt: 0,0014 gr.

Chlorhund 17. 1. April 1898 bis 2. Juni 1898.

Trockengewicht der Schilddrüsen: 0,48 gr.

Jodgehalt: 0,00095 gr.

Chlorhund 19. 20. Febr. 1899 bis 4. April 1899.

Trockengewicht der Schilddrüsen: 1,1 gr.

Jodgehalt: 0,0029 gr.

Die Jodzahlen schwankten also zwischen 0,6 und 3,8 mgr.¹⁾

Um ganz sicher zu gehen, verwendete ich einen Hund, dem ich die rechte Thyreoidea entfernt und dieselbe fast jodfrei gefunden hatte, als Chlorhund, nachdem ich ihm vor der Halogen-Entziehung erst nochmals 1 gr Jodkali an zwei aufeinanderfolgenden Tagen gegeben hatte.

Es war nun interessant, ob das auf geringe Jodmengen eingestellte Thier sich trotz der folgenden Carenz einen grösseren Jodvorrath in der ihm verbliebenen Schilddrüse bewahren werde, wie das normale Hunde, denen man Jodsalze einverleibt, ja zu thun pflegen.

Das Thier ging nach einem Monat im Chlorhunger ein; die linke Thyreoidea enthielt bei 0,5 gr Trockengewicht 2,2 mgr Jod, also eine sowohl absolut, wie procentual recht beträchtliche Jodmenge.

Wenn man sich vorurtheilsfrei die Ergebnisse dieser Untersuchungen vor Augen führt, so kommt man im Zusammenhange mit den vererblichen Folgen der experimentellen Thyreoektomie zu dem Schlusse, dass die lebenswichtige Function der Thyreoidea nicht in der Abgabe eines Secrets bestehen kann, sondern nur in dem Herausgreifen und Fesseln von giftigen, continuirlich im Körper entstehenden Giftstoffen. Diese werden in der Schilddrüse durch von mir als Fangsubstanzen bezeichnete Stoffe gebunden und dadurch für den Organismus unschädlich gemacht. Ein wirksames Entgiftungsmittel, aber, wie ich schon früher dargethan habe, nicht das alleinige, ist der Jodirungs-Process der Schilddrüse.

¹⁾ Bei 82 anderen Hunden fand sich 5 mal kein Jod in der Thyreoidea, darunter waren zwei kropfig entartete Schilddrüsen —; 7 mal nicht titrirtbare Jodmengen, während bei den übrigen die Jodwerthe zwischen 0,00025 gr bei 0,66 gr Trockengewicht einerseits, und 0,0053 gr bei 0,99 gr Trockengewicht andererseits schwankten.

Nicht die Jodsubstanz der Schilddrüse ist also das Specifiche des Organs; sie ist vielmehr nur ein intermediäres Product des intraglandulären Stoffwechsels, der sich für den Gesammt-Organismus durch die Fesselung des eine wahre Autointoxication bedingenden Giftes kundgibt, und sie innerhalb der Thyreoidea selbst am energischsten durch den entgiftenden Jodirungs-Process vertreten ist.

Ich unterscheide also scharf zwischen dem freien, im Körper kreisenden Gifte und dem gebundenen, in der Schilddrüse abgelagerten. Das letztere besitzt offenbar eine besondere Affinität zu Jod.

Die Hauptaufgabe der Thyreoidea beruht demnach in der Giftbindung. Ich führe Ihnen in den hier aufliegenden Mikrophotographien die schweren Störungen vor, die ein Ausfall dieser Giftbindung und eine Anhäufung des freien Giftstoffes im Kreislauf durch Hinwegnahme des Fesselungs-Organs zur Folge hat.

Herr Dr. Alzheimer zu Frankfurt a. M. hat, in Verabredung mit mir, die Ausarbeitung dieser Seite der Frage übernommen und jene Abbildungen nach von ihm hergestellten Präparaten angefertigt.

Um Täuschungen der Art auszuschliessen, dass etwa die Veränderungen durch den Operations-Act oder durch die Narkose bedingt gewesen wären, habe ich den als „gesund“ notirten und als Vergleichsobject daneben gestellten Hund in der von mir stets geübten Weise thyreoektomirt; nur habe ich, im Gegensatz zu den anderen Thieren, in diesem Falle nur die rechte Schilddrüse entfernt. Das, wie alle solche Hunde, gesund gebliebene Thier wurde nach $3\frac{1}{2}$ Tagen durch Stich getötet und das Central-Nervensystem halb in Alkohol und halb in die von mir angegebene Formol-Härtungsflüssigkeit eingelegt.

An den Ganglienzellen der nach Total-Exstirpation verstorbenen Hunde finden sich nun bei Untersuchung nach der Nissl'schen Methode charakteristische Veränderungen gegenüber den normalen. Viele Zellen zeigen eine in der Peripherie beginnende Chromatolyse und Schwellung; andere sind noch weiter zerfallen. Am regelmässigsten aber ist Folgendes nachzuweisen: der Protoplasma-Fortsatz der Zelle ist gequollen, die Granula sind verschwunden und durch unregelmässig vertheilte Körner ersetzt.

Letztere finden sich auch da noch, wo sonst der Fortsatz frei von Granula zu sein pflegt. Sie scheinen hier und dort nicht eingelagert, sondern aufgelagert zu sein, so dass man den Eindruck erhält, es handle sich hier um Veränderungen in dem von Bethe entdeckten pericellulären Netze.

Damit ist nunmehr auch der lange entbehrte pathologisch-anatomische Beleg für die schweren Erkrankungs-Symptome und eine Erklärung für den raschen Tod der Thiere erbracht.

Die Lehre von der Schilddrüse als einem entgiftenden Organe, einem Schutzorgane des Central-Nervensystems, führt in logischer Folge zu dem Schlusse, dass Anomalien in der Thätigkeit der Thyreoida Vergiftungs-Erscheinungen am Central-Nervensystem bedingen; diese aber dürften durch Myxödem und Basedow allein noch nicht erschöpft sein.

Die mannigfaltigen und wechselseitigen Krankheitszustände der Thiere nach der Thyreoektomie — die acute Tetanie, die sich erst nach langen Pausen wiederholenden Krampfanfälle, die Sinnestäuschungen, die man manchmal zu beobachten Gelegenheit hat, die Charakter-Veränderung und die sichtliche Verblödung —, sie alle geben den Hinweis darauf, dass die Wegnahme dieses Schutzorgans des Central-Nervensystems gar mannigfaltige Störungen hervorrufen kann, und vielleicht lichtet die Durchforschung dieses Gebietes den bisher fast undurchdringlichen Schleier, der über der Aetiologie vieler Geisteskrankheiten ausbreitete lag.
