

2. Die Plasmazellen, wie sie von Unna einerseits, von Marschalko anderseits beschrieben wurden, sind nicht verschiedene Zellarten, sondern nur verschiedene Formen derselben Zellart.

3. In der normalen Darmschleimhaut findet man öfters die Zellen des lymphoiden Gewebes durch Aufnahme von Plasma in Plasmazellen verwandelt.

4. Wir haben hier zu unterscheiden zwischen grosskernigen und kleinkernigen Plasmazellen, die wenigstens theilweise verschiedene Entwicklungsstufen der Zellen darstellen.

5. Bei acuter Lymphämie ist diese Entwicklung in Lymphdrüsen und Gefässen besonders deutlich.

6. Die Plasmazellen sind zum grossen Theil wenigstens nichts weiter, als in der Form veränderte grosse und kleine Lymphocyten.

---

## XX.

### Die Chemie und Physiologie des Kropfes.

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

Von

Dr. med. et. phil. A. Oswald.

Privatdozenten und Assistenten der medicinischen Klinik in Zürich.

(Mit 3 Textfiguren.)

---

In früheren Zeiten, bis noch vor kaum mehr als einem Jahrhundert, wurde dem endemischen Kropfe keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt, am allerwenigsten von den Aerzten; es wurde nur gelegentlich von seinem Vorkommen berichtet. In den Kropf-Territorien galt er sogar nicht nur als unschädlich, sondern auch als natürlich<sup>1)</sup> und bisweilen auch als schön, An-schauungen, denen man noch heute im Volke begegnet. Ebenso hatte man von dem sporadischen Kropf nur einen unvoll-

<sup>1)</sup> Mund. Merillius. Obs. VI. 23 Neap. (1720): strumosus morbosus est, gutturosus sanus, si natura talis sit. (cit. nach Virchow. Geschwülste III. S. 45 Fussnote.)

kommenen Begriff, was schon daraus hervorgeht, dass man mit dem Namen Struma auch andere am Halse vorkommende Geschwülste, namentlich scrophulöse Lymphdrüsen, bezeichnete.

Seitdem Fodéré in seinem grundlegenden „Traité du goître et du crétinisme“ (1800) die Beziehungen zwischen Kropf und Cretinismus aufdeckte, war dagegen das Interesse der Forscher unaufhaltsam auf den Kropf gerichtet gewesen. Das bezeugen die überaus zahlreichen, im Laufe des verflossenen Jahrhunderts erschienenen Abhandlungen, besonders die von Eulenberg, Lebert, Virchow, St. Lager, Bircher, Bällerlager, Kocher, Wölffler<sup>1)</sup>), um nur einige zu nennen.

Trotz des grossen Aufwandes von Mühe und Arbeit wissen wir aber über die Natur des Kropfes, seine Entstehung und seine Bedeutung noch herzlich wenig.

Man hat auf vielfache Weise sich über diese Punkte Klarheit zu verschaffen gesucht, vor Allem, und das war das Grundlegendste, durch das Studium der anatomischen Beschaffenheit des Kropfes, ferner durch die Feststellung seiner Beziehungen zu anderweitigen Krankheits-Proceszen, seiner geographischen Verbreitung und endlich, indem man nach kropferzeugenden Agentien suchte.

In jüngster Zeit, nachdem von verschiedenen Forschern so manches über die Verrichtungen der normalen Schilddrüse aufgedeckt worden ist, speciell ihr Einfluss auf die Herz- und Blutgefäß-Nerven und ihre Wirkung auf die Stoffwechselvorgänge, konnte man mit Aussicht auf Erfolg von einem neuen Gesichtspunkte aus, vom experimentellen, an die Kropf-Frage herantreten. Die ersten Versuche in dieser Richtung wurden von E. v. Cyon angestellt.

### 1. Ueber den Jodgehalt der Kröpfe.

Von jeher war es die Aetiologie des Kropfes, welche das Interesse der Forscher ganz besonders in Anspruch genommen hat. Die zahlreichen darüber herrschenden Ansichten, welche in der Literatur verzeichnet sind, — St. Lager führt nicht weniger

<sup>1)</sup> Vergl. Literatur in C. A. Ewald: Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxoedem u. Cretinismus. Nothnagel's spec. Path. u. Therap. XXII. I. Theil (1896).

als 42 an —, legen davon Zeugniss ab. Viele derselben sind jedoch nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse von vornherein unhaltbar und haben nur noch historisches Interesse, dazu gehören die vermeintlichen Beziehungen der Struma zur Witterung, zur Jahreszeit, zur Temperatur, zur Feuchtigkeit der Luft, zum Licht, zur Härte des Trinkwassers (Kalk- und Magnesia-Gehalt) u. s. w. Andere, wie die Zurückführung auf mechanische Insulte (Tragen von Lasten, Blasen u. s. w.) sind unzureichend, indem solche Factoren gelegentlich fördernd auf Kropf-Entwicklung wirken, nicht aber die Ursache des endemischen Kropfes sein können.

Heutzutage ist man allgemein der Ansicht, dass der Kropf seine Entstehung einem an gewisse Gegenden gebundenem Agens, einem „Miasma“, verdankt, das mit dem Trinkwasser in den Organismus gelangt. Ueber die Natur dieses Miasma ist man aber bisher noch nicht ins Reine gekommen.

Maassgebend scheint vor Allem die geologische Beschaffenheit des Bodens zu sein, indem nur das Wasser, welches gewissen Bodenformationen entquillt, den kropferzeugenden Stoff enthält. Solchen Kropfboden stellen nach Bircher<sup>1)</sup> die marinen Ablagerungen, und zwar die marinen Sedimente des paläozoischen Zeitalters, der Trias und der Tertiärzeit dar, während auf sämmtlichen Süsswasser-Ablagerungen, ferner auf den Sedimenten des Jura, der Kreide und des quaternären Meeres, sowie auf dem Eruptivgestein der Kropf niemals vorkommt. Doch widersprechen theilweise diesen Befunden die Angaben anderer Autoren (Kocher<sup>2)</sup>, Schranz<sup>3)</sup>).

Als Baumann<sup>4)</sup> das Jod in der Schilddrüse entdeckte und

<sup>1)</sup> H. Bircher. Der endemische Kropf und seine Beziehungen zur Taubstummheit und zum Cretinismus. Basel, 1883, und ders.: Fortfall und Aenderung der Schilddrüsen-Function als Krankheitsursache in Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse der allgem. Pathol. und pathol. Anatomie der Menschen und Thiere.

<sup>2)</sup> Th. Kocher, Vorkommen und Vertheilung des Kropfes. Bern. 1889.

<sup>3)</sup> J. Schranz, Beitrag zur Theorie des Kropfes. Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 34, S. 92, 1887.

<sup>4)</sup> E. Baumann, Ueber das normale Vorkommen des Jods im Thierkörper. III. Mittheilung. Der Jodgehalt der Schilddrüsen von Menschen und Thieren. Zeitschr. f. physiol. Chem. XXII, 1. T. (1896).

in den Kröpfen weniger Jod fand als in normalen Schilddrüsen, glaubte man endlich die Ursache der Kropfbildung gefunden zu haben, indem das Fehlen des Jods mit der Entstehung des Kropfes in Zusammenhang stehen müsse. Dieser Auffassung gab auch die heilsame Wirkung des Jods auf den Kropf eine gewisse Berechtigung. Ebenso schien dadurch eine einfache Erklärung der geographischen Verbreitung des Kropfes und dessen endemischen Vorkommens auf gewissen Bodenschichten gegeben, da ja bekanntlich von diesen die einen jodhaltig, die anderen dagegen jodfrei sind. Ausgedehnte Untersuchungen, die ich seiner Zeit noch auf Anregung von Prof. Baumann angestellt hatte, zeigten aber, dass die relative Jod-Armuth des Kropfes keine durchgreifende ist, und dass daher die Muthmaassungen, die Baumann zwar mit aller Vorsicht ausgesprochen hatte, die später aber von anderen Autoren als sicher gestellte That-sache hingenommen worden sind, sich nicht bewahrheiteten. Zahlreiche Kröpfe wiesen nehmlich einen höheren Jodgehalt auf, als normale Schilddrüsen. So fand ich<sup>1)</sup> in sehr vielen Kröpfen aus der Schweiz<sup>2)</sup> 20, 30, 40 und 50 mg Jod, ja in einem

<sup>1)</sup> A. Oswald, Ueber den Jodgehalt der Schilddrüsen. Zeitschr. f. physiol. Chem. XXIII. S. 265, (1897).

<sup>2)</sup> Es mag hier am Platze sein, auf den Begriff Kropf etwas näher einzugehen. Es fällt im Einzelfalle oft schwer, zumal wenn es sich um einfach hyperplastische Strumen handelt, die Grenze zwischen normalen und pathologisch vergrösserten Schilddrüsen zu ziehen. Aus den anatomischen Verhältnissen lässt sich bekanntlich Nichts schliessen. Auch die Waage lässt uns im Stich. Die Standartzahlen welche in kropffreien Gegenden festgestellt worden sind, können innerhalb der Kropfgebiete nicht ohne Weiteres als normale anerkannt werden. Denn während nach den Angaben der Beobachter das Gewicht der Schilddrüsen in kropffreien Gegenden durchschnittlich blos 33 gr (Vierordt), 34 gr (Weibgen) 25 gr (Guiaut) oder gar nur 22—24 gr (Marchand) beträgt, und nach letzterem Autor ein Gewicht von 50 gr sogar schon als pathologische Hypertrophie angesehen werden muss, so zeigen die meisten Schilddrüsen in der Schweiz, zumal in den Gegenden, wo Kropf-Endemie herrscht, ein höheres Gewicht. Da dürften für das Durchschnittsgewicht wohl eher Ziffern, wie sie Orth angiebt, nehmlich bis 60 gr, als die Norm aufgefasst werden. Ich habe seinerzeit als für die Schweiz noch normale Drüsen solche angesehen, die in frischem Zustand bis 100 gr wogen. Diese Ziffer ist vielleicht zu hoch gegriffen, da doch eine ganz erhebliche Anzahl

250 g schweren Kropf beinahe 1 dg Jod (genau 92 mg)<sup>1)</sup>, während nicht vergrösserte Schilddrüsen aus der Schweiz durchschnittlich blos 9 mg Jod enthalten.

Nicht alle Kröpfe jedoch enthalten eine so grosse Menge Jod, ja überhaupt mehr Jod, als normale Schilddrüsen; eine ganze Anzahl fand ich vielmehr jodärmer als letztere. Es zeigten verschiedene Kröpfe, die über 150 bis 200 gr wogen, einen Jodgehalt von blos 1 bis 2 mg oder noch weniger<sup>2)</sup>. Ähnliche Befunde haben Baumann<sup>3)</sup> und Weiss<sup>4)</sup> erhoben, die in mehreren Kröpfen 0,8 bis 2,8 mg oder nur Spuren von Jod fanden.

Frägt man sich, worauf diese auffallenden Unterschiede im Jodgehalt der Kröpfe beruhen, der bald das 10fache, bald blos den zwanzigsten Theil der Norm beträgt, so ergiebt sich eine befriedigende Antwort aus der näheren Prüfung der anatomischen Verhältnisse. Zahlreiche Bestimmungen an normalen Schilddrüsen des Menschen und verschiedener Säugetiere haben

Schilddrüsen innerhalb der Kropfgebiete blos 40—50 gr wiegen. M. E. deuten daher Gewichte über 60 gr hinaus schon auf eine pathologische Vergrösserung, auf eine Uebergangsstufe zur ausgesprochenen Struma. Solche Uebergangsstufen sind aber in Kropfgebieten bei einem sehr hohen Procentsatz der Bevölkerung nachzuweisen. Die Schwierigkeit, eine genaue Grenze zwischen normalen Schilddrüsen und Kropf zu ziehen, erklärt die ganz verschiedenen Resultate der Statistiker. Was der eine blos als „dicker Hals“ (in Deutschland Satt- oder Blähhals) auffasst, stellt für den anderen schon einen Kropf dar. So fand Kocher z. B. in Thun bei 95 pCt. der Einwohner diffuse Struma, während Bircher an demselben Orte nur bei 11 pCt. (ausgesprochenen) Kropf nachzuweisen vermochte. (Näheres über diese ganze Frage findet man in meiner schon erwähnten Arbeit. Zeitschr. f. phys. Chem. XXIII, S. 273.

<sup>1)</sup> Dieser hohe Jodgehalt der Kröpfe beruht nicht etwa auf der künstlichen Zufuhr von Jod, das in allen Kropfheilmitteln enthalten ist, denn er findet sich auch bei Thieren, wo eine Behandlung des Kropfes mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (vergl. A. Oswald loc. cit.).

<sup>2)</sup> A. Oswald, a. a. O.

<sup>3)</sup> E. Baumann, Ueber das normale Vorkommen des Jods im Thierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chem. XXII, S. 1, (1896).

<sup>4)</sup> F. Weiss, Ueber den Jodgehalt von Schilddrüsen in Schlesien. Münch. med. Woch., 1897, No. 1, S. 6.

nehmlich gezeigt, dass der Jodgehalt mit dem Colloid-Reichthum der Drüsen parallel geht<sup>1)</sup>). Je mehr Colloid eine Drüse enthält, um so grösser erweist sich ihr Jodgehalt, je weniger Colloid sie enthält, um so geringer ist letzterer. Dieser Satz, welchen ich seinerzeit ausgesprochen hatte, gestützt auf eine grosse Anzahl von Beobachtungen, zeigte sich als ganz besonders gültig für die Kröpfe sowohl der Thiere, als des Menschen. Alle Kröpfe, die einen hohen Jodgehalt besassen, waren sehr colloid-reich, während diejenigen, die jodarm waren, nur wenige mg oder noch weniger Jod enthielten, sich als beinah frei von Colloid herausstellten und das Aussehen der hypertrophischen oder hyperplastischen Strumen darboten.

Der Colloid-Reichthum der Kröpfe ist also maassgebend für die Höhe des Jodgehalts, wie der Jodgehalt der Drüsen überhaupt von der Gegenwart des Colloids abhängig ist. Viele Kröpfe, die gar kein Jod enthielten, liessen nicht die geringste Spur von Colloid erkennen.

Diesen letzteren Befund habe ich zuerst an Kröpfen von Kälbern erheben können<sup>2)</sup>). Eine grössere Anzahl derselben, die alle erheblich grösser waren, als normale Kalbs-Schilddrüsen, einzelne sogar um das 10 fache, und das Aussehen hypertrophischer Strumen darboten — von dunkelrother Farbe und schwammiger Consistenz, im Gegensatz zum derben Gefüge der normalen colloidhaltigen Drüsen, die wachsfarben aussehen — waren sämmtlich ganz oder nahezu jodfrei. Der höchste Jodgehalt betrug nur 1 mg, viele enthielten nur 0,1 mg Jod, andere gar keines, während Kalbs-Schilddrüsen, die ich aus Basel, Genf und Savoyen bezog, und andere, die ich durch die Güte des Herrn E. v. Cyon aus Paris erhielt, einen ganz ansehnlichen Jodgehalt aufwiesen, nehmlich 4 bis 6 mg Jod. Eine colloidreiche Drüse aus dem Kanton Aargau enthielt sogar 19 mg Jod<sup>3)</sup>).

Die Züricher Kalbsdrüsen habe ich, um den Colloidgehalt auf das Genaueste festzustellen, mikroskopisch untersucht. Die Schnitte wurden nach van Gieson oder mit Haematoxylin und Eosin gefärbt. Herr Prof. Zangger, damals Assistent am Patho-

<sup>1)</sup> A. Oswald, a. a. O.

<sup>2)</sup> A. Oswald, Hofmeister's Beiträge. Bd. II, Heft 10—12 (1902).

<sup>3)</sup> A. Oswald, Ueber den Jodgehalt der Schilddrüsen, a. a. O.

logisch-anatomischen Institut, hatte in liebenswürdiger Weise die Herstellung der mikroskopischen Präparate übernommen. Es sei mir gestattet, ihm auch an dieser Stelle meinen verbindlichen Dank für seine Bemühungen auszusprechen.

Bei der genauen Untersuchung stellte es sich heraus, dass die Kröpfe, in deren Follikel Colloid deutlich zu erkennen war, etwa in der Menge, wie es Fig. 1 veranschaulicht, 0,8 bis 1 mg Jod enthielten, während andere Kröpfe, in denen das Colloid spärlicher vorhanden war (Fig. 2), blos 0,1 bis 0,2 mg Jod und solche, in welchen nur vereinzelte Follikel colloidhaltig waren, nur Spuren von Jod enthielten. Schliesslich waren ganz jodfrei die-

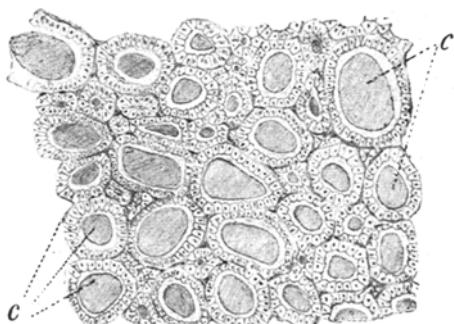


Fig. 1.

Querschnitt durch eine colloidreiche Drüse vom Kalb. Die Drüse enthielt 1 mg Jod.  
C, Colloid.

jenigen Drüsen, die nirgends Colloid aufwiesen, die das Bild der einfach hypertrophischen Strumen boten, mit den zahlreichen proliferirenden Follikelschlüchten und -Bläschen ohne sichtbares Lumen (vergl. Fig. 3). Dieser Befund erwies sich als durchaus constant; es kam keine einzige Ausnahme zur Beobachtung.

Das Vorkommen von Jod hängt somit von der Gegenwart des Colloids ab, und diese Abhängigkeit lässt sich bis unter das Mikroskop verfolgen.

Zu dem gleichen Resultat gelangte ich danach, als ich durch die Güte des Herrn Prof. Zangerer in den Besitz zweier excidirter Struma-Lappen vom Menschen kam, die rein parenchymatos waren und mikroskopisch nirgends Colloid erkennen liessen. Beide Strumastücke waren vollständig jodfrei.

Fasse ich meine Resultate zusammen, so ergiebt sich also, dass die Kröpfe sehr ungleiche Mengen Jod enthalten, indem die einen jodreicher, die anderen jodärmer als normale Schilddrüsen sind, dass aber die colloidreichen

Stumen stets jodreicher sind, als normale Schilddrüsen, die colloidarmen, vorwiegend parenchymatösen Stumen dagegen jodärmer, und die colloidfreien, rein parenchymatösen Stumen ganz frei von Jod sind.

Da nun der Jodgehalt sich vom Colloid abhängig zeigt, so ist selbstverständlich zu erwarten, dass auch diejenigen Kropfarten, die sich ebenfalls durch ihren Colloid-Mangel auszeichnen, wie die *Struma vasculosa*, die *Struma fibrosa* u. s. w. jodfrei sind. In der That hat sich eine *Struma*, die malignen Charakter zeigte, und deren Träger bald nach der Excision unter Carcinom-Metastasen zu Grundeging, als jodfrei erwiesen. Die mikroskopische Untersuchung hat gänzlichen Colloid-Mangel ergeben.

Was den Inhalt der Kropfcysten betrifft, so kann derselbe eine verschiedene Zusammensetzung besitzen. Dadurch verräth er auch seine verschiedenartige Herkunft. Einige Male fand ich ihn jodfrei, das war in solchen Fällen, wo er einen rothbraunen mit viel Cholestearin-Krystallen untermengten Brei oder eine rothbraune Masse von mehr oder weniger dick- bis dünnflüssiger Consistenz darstellte. Hier dürfte es sich um Cysten handeln, welche aus verfettetem parenchymatösem Gewebe entstanden sind, in die sich nachträglich Blut ergossen hat.

Andere Kropfcysten waren mit jodhaltigen Materiale gefüllt, welches aus dicken, schwartenartigen Massen und Klumpen bestand, deren colloidartige Natur nicht zu erkennen war.

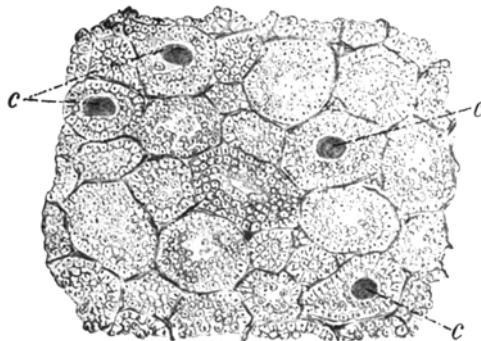


Fig. 2.

Schnitt durch eine colloidarme Drüse vom Kalb. Jodgehalt der Drüse = 0,16 mg J.  
c, Colloid.

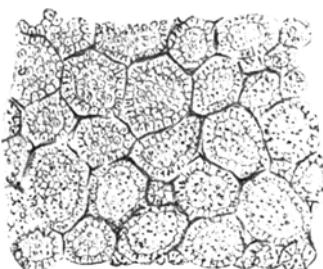


Fig. 3.

Schnitt durch eine colloidfreie Drüse vom Kalb. Jodgehalt = 0.

Beiläufig sei erwähnt, dass Rositzky<sup>1)</sup> in dem Inhalt einer Kropfcoyste, der blos 20 ccm betrug und nach der Punction zu einer Gallerte gestand, 193 mg Jod fand. Es dürfte sich da auch um Colloid gehandelt haben.

Der Nachweis der Abhängigkeit des Jodgehalts von der Gegenwart des Colloids macht mir die Befunde Kocher's erklärlich. Dieser Autor hat nehmlich in einer auf dem letzten Congress für Chirurgie gemachten Mittheilung<sup>2)</sup> die These aufgestellt, dass die Kröpfe weniger Jod enthalten, als normale Schilddrüsen; ihr Jodgehalt gehe bis auf  $\frac{1}{10}$  des normalen herunter. Ebenso soll die Struma bei Basedow'scher Krankheit jodärmer sein als eine normale Drüse, der Jodgehalt soll abnehmen bis auf  $\frac{1}{30}$  des normalen.

Kocher's Befunde stehen in einem gewissen Gegensatz zu den meinigen, indem Kocher schlechtweg alle Kröpfe für jodärmer als normale Schilddrüsen erklärt. Dies kann nun, wie meine Untersuchungen lehren, nur darin seinen Grund haben, dass Kocher ausschliesslich parenchymatöse oder fibröse Kröpfe unter den Händen gehabt hat, nicht aber Colloid-Kröpfe<sup>3)</sup>. Angaben über die anatomische Beschaffenheit seiner Kröpfe hat Kocher nicht gemacht.

Auch die Behauptung, dass alle Basedow-Kröpfe jodärmer seien, als normale Schilddrüsen, ist unrichtig. Ich

<sup>1)</sup> A. v. Rositzky, Ueber den Jodgehalt von Schilddrüsen in Steiermark. Wien, Klin. Wochenschr., 1897, No. 37, S. 823.

<sup>2)</sup> Th. Kocher, Bericht über ein zweites Tausend Kropf-Excisionen Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chirurgie. XXX. Congress, 1901. II., S. 344.

<sup>3)</sup> Der Einwand, dass vielleicht die Berner Colloid-Kröpfe doch jodärmer sein könnten, als die Zürcher, lässt sich nicht aufrecht erhalten, da ich seinerzeit auch Colloidkröpfe aus Bern untersucht und dieselben ebenso jodreich gefunden habe, wie die aus Zürich und den übrigen Gegenden der Schweiz. Der oben erwähnte Colloid-Kropf, der beinahe 1 dg Jod enthielt, stammte aus Bern.

Uebrigens verhielten sich die Kröpfe aus anderen Ländern ganz gleich. Der Stammort hat also keinen Einfluss auf den Jodgehalt. Meine Untersuchungen, die durchweg zu ganz gleichlautenden Ergebnissen geführt haben, erstrecken sich auf verschiedene Länder: Schweiz (Zürich, Genf, Lausanne, Aarau, Basel, Bern), Frankreich (Savoyen, Paris), Deutschland (Strassburg, Hamburg, Freiburg i. Bg.).

habe einmal in einem einzigen excidirten Struma-Lappen eines Basedow-Kranken 7,6 mg Jod gefunden, ein anderes Mal in einer extipirten, etwa kleinapfelgrossen, viel colloidartige Massen enthaltenden Cyste, die von einem Patienten mit ausgesprochener Basedow'scher Krankheit herrührte, 5,4 mg Jod; ferner konnte ich in der ganzen Struma einer an Morbus Besedowii zu Grunde gegangenen Patientin den hohen Judgehalt von 34,75 mg Jod nachweisen. Diese Patientin hatte allerdings in den letzten Wochen ihres Lebens täglich etwa 1 gr Jodkalium eingenommen. Immerhin beweist aber dieser Fall, dass die Basedow-Struma nicht die Fähigkeit verloren hat, Jod zu binden. Entsprechend ihrem Judgehalte zeigte diese 165,5 gr schwere Struma das Aussehen eines typischen Colloid-Kropfes. Dies widerspricht der schon vielfach gemachten Aeusserung, dass Basedow-Kräpfe colloidfrei oder zumal colloidarm seien. Wir werden später auf diesen Punkt zurückkommen.

Bei der Durchsicht der Baumann'schen Protocolle<sup>1)</sup>) fiel mir auf, dass dieser Forscher auch einige Kräpfe (es waren Colloid-Kräpfe) sehr jodreich fand (17,5 bis 31,5 mg Jod). Er glaubte eine aussergewöhnliche Jod-Zufuhr annehmen zu müssen, was jedoch nach dem Gesagten nicht nothwendig ist. Ebenso constatirte Weiss<sup>2)</sup>), dass eine Anzahl der von ihm untersuchten Kräpfe aus Schlesien mehr Jod als normale Schilddrüsen enthielten, nämlich 5,7 bis 11,0 mg (normale Schilddrüsen enthalten nach Weiss durchschnittlich 4,9 mg Jod), ohne dafür eine Erklärung geben zu können. Ferner beobachtete Rositzky<sup>3)</sup> in Steiermark zwei Kräpfe mit sehr hohem Judgehalt (27,5 bezw. 54,67 mg Jod).

## 2. Ueber das Colloid.

Was ist nun das Colloid? Stellt es einen einzigen Körper dar, oder ist es ein Gemenge mehrerer? Ferner zeigt es bei

<sup>1)</sup> E. Baumann, Ueber das normale Vorkommen des Jods im Thierkörper. III. Mittheilung. Der Judgehalt der Schilddrüsen von Menschen und Thieren. Zeitschr. für physiol. Chem. XXII. 9. (1896).

<sup>2)</sup> F. Weiss, Ueber den Judgehalt der Schilddrüsen in Schlesien. Münch. med. Woch, 1897. No. 1, S. 6.

<sup>3)</sup> A. v. Rositzky, a. a. O.

allen Kröpfen die gleiche Zusammensetzung? Ist das Colloid der Kröpfe überhaupt dasselbe, wie das der normalen Schilddrüse?

Was die erste Frage betrifft, so habe ich schon früher<sup>1)</sup> zeigen können, dass das Colloid ein Gemenge zweier Eiweisskörper ist, von denen der eine jodhaltig ist und alles in der Schilddrüse vorkommende Jod in organischer Bindung enthält. Da er die äusseren Eigenschaften eines Globulins besitzt, so habe ich ihn Thyreoglobulin genannt. Er stellt das physiologisch wirksame Prinzip der Schilddrüse dar und besitzt alle bisher bekannten Eigenschaften der Schilddrüse, nehmlich die fördernde Wirkung auf die allgemeinen Oxydations-Vorgänge und den Eiweiss-Umsatz und die Wirkung auf das Herz- und Blutgefäßnerven-System<sup>2)</sup>.

Aus dem Thyreoglobulin lässt sich das Jodothyrin Baumann's abspalten. Letzteres stellt einen besonderen Atomcomplex des grossen Eiweissmoleculs der Thyreoglobulins dar, der sich auszeichnet durch grössere Widerstandsfähigkeit gegen chemische Eingriffe, wie die Pepsinverdauung und das Behandeln mit siedenden verdünnten Mineralsäuren. Das Jodothyrin kann nur unter Zertrümmerung des Eiweissmoleculs aus dem Thyreoglobulin gewonnen werden und erleidet bei seiner Darstellung auch eine theilweise Zerstörung, welcher die Ausbeute wesentlich verringert.

Neben diesem Thyreoglobulin lässt sich aus dem Colloid ein zweiter Eiweiss-Körper gewinnen, der jodfrei dagegen phosphorthaltig ist und ein Nucleoproteid darstellt. Dieser Körper besitzt keine Wirkung auf den Stoffwechsel<sup>3)</sup>. Ob er auf das Herz- und Gefäßnerven-System wirkt, ist noch nicht ermittelt worden. Er kommt übrigens in der Schilddrüse in viel gerin-

<sup>1)</sup> A. Oswald, Die Eiweisskörper der Schilddrüsen. Zeitschr. f. physiol. Chem. XXVII. 14. (1899).

<sup>2)</sup> Vergl. <sup>1)</sup> und: E. v. Cyon u. A. Oswald, Ueber die physiologischen Wirkungen einiger aus der Schilddrüse gewonnenen Producte. Pflüger's Archiv, Bd. 83, S. 199 (1901).

<sup>3)</sup> A. Oswald: Die Eiweisskörper der Schilddrüse. Zeitschr. f. physiol. Chem. XXVII. S. 4. 1899.

gerer Menge vor, als das Thyreoglobulin. A. Baldoni<sup>1)</sup> fand in den normalen Schilddrüsen verschiedener Pflanzenfresser 10 bis 15 mal weniger Nucleoproteid als Thyreoglobulin. Beim Menschen dürfte es sich um ein ähnliches Verhältniss handeln.

Da das Colloid nach den Untersuchungen zahlreicher Histologen, wie Langendorff<sup>2)</sup>, Biondi<sup>3)</sup>, Hürthle<sup>4)</sup>, Zeiss<sup>5)</sup> u. s. w. nach Art der Secrete anderer Drüsen gebildet wird, so sind das Thyreoglobulin und das Nucleoproteid als die Secretions-Producte der Schilddrüse aufzufassen. Dieselben ergieissen sich durch das Lymphgefäß-System in den allgemeinen Körperkreislauf.

Zeigt nun das Colloid der Strumen die gleiche Zusammensetzung wie das der normalen Schilddrüse? Vor Allem, beruht der höhere Jodgehalt der Colloid-Kröpfe einfach auf einem höheren Gehalt an Thyreoglobulin von stets gleicher Zusammensetzung, oder kann auch der Jodgehalt des Thyreoglobulins ein verschiedener sein?

Eine Anzahl Untersuchungen, die ich zur Lösung dieser Frage anstellte, ergaben, dass Colloid-Kröpfe in der That mehr Thyreoglobulin enthalten, als normale Schilddrüsen. Diese enthalten 1—3 g bis höchstens 8 g<sup>6)</sup>. In Colloid-Kröpfen fand ich von 10 g bis über 60 g, in einem Falle sogar 93 g Thyreoglobulin (trocken gewogen)<sup>7)</sup>. Der Gehalt an letzterem ist natürlich ein wechselnder und hängt vom Colloid-Reichthum ab, mit welchem er in directem Verhältniss steht.

<sup>1)</sup> A. Baldoni: I corpi proteidi della tiröide. Boll. della R. Accad. med. di Roma. Heft III. 1889—1900. u. Maly's Jahresbericht über Thierchemie. XXX. S. 498.

<sup>2)</sup> Langendorff: Arch. f. Anat. u. Physiol. 1889. Suppl. S. 219.

<sup>3)</sup> Biondi: Berl. klin. Wochenschr. 1888.

<sup>4)</sup> Hürthle: Pflüger's Arch. Bd. 56. S. 1.

<sup>5)</sup> O. Zeiss: Mikroskopische Untersuchungen über den Bau der Schilddrüse. Dissert. Jena. 1877.

<sup>6)</sup> 3 normale Schilddrüsen aus Zürich die 35, 43 und 42 g wogen (in frischem Zustande gewogen) enthielten 4,24, 2,58 und 4,79 g Thyreoglobulin (trocken). Schilddrüsen aus Hamburg enthielten blos 1—2 g Thyreoglobulin.

<sup>7)</sup> A. Oswald: Hofmeister's Beiträge. Bd. 2, Heft 10—12 1902.

Vergleicht man den Thyreoglobulin-Gehalt mit dem Gewicht der Kröpfe, so zeigt sich, dass das Thyreoglobulin den weitaus grössten Theil der letzteren darstellt, während die übrigen Bestandtheile nur einen geringen Bruchtheil ausmachen. In einigen Fällen macht das Thyreoglobulin bis  $\frac{3}{4}$  und noch mehr des Trockengewichtes der Kröpfe aus. Das Verhältniss ist selbstverständlich kein constantes, in Anbetracht des wechselnden Colloid-Gehaltes. In normalen Schilddrüsen beträgt das Thyreoglobulin etwa den vierten Theil bis die Hälfte des Trocken gewichts der Drüse.

Was nun das Nucleoproteid betrifft, so habe ich keine diesbezügliche Untersuchungen angestellt, dagegen hat vor kurzem Kocher<sup>1)</sup> gezeigt, dass Kröpfe mehr Phosphor enthalten, als normale Schilddrüsen, mit Ausnahme der Fälle, wo starke secundäre Degeneration eingetreten sei. Da gehe auch der Phosphor Gehalt auf  $\frac{1}{3}$  der Norm herunter. Ebenso steige auch beim Basedow-Kropf der Phosphor-Gehalt bis auf das Doppelte. Ueber die Form, in welcher dieser Phosphor vorkommt, hat jedoch Kocher keine Angaben gemacht, und doch wäre es von grosser Bedeutung gewesen, Näheres darüber zu erfahren. Einstweilen wissen wir nicht, ob es sich dabei um eine Vermehrung des Nucleoproteids, der Kern - Nucleine oder nur anorganischer Phosphor-Salze handelt. Zudem hat Kocher, nach dem Jod Gehalt zu urtheilen, wie schon bemerkt, nur hypertrophische Strumen und keine Colloid-Strumen in den Händen gehabt. Wir wissen daher noch nicht, ob in den letzteren das Nucleoproteid thatsächlich in grösserer Menge vorkommt. Dass hingegen bei hyperplastischen Strumen und ebenso beim Basedow-Kropf der Phosphorgehalt ein vermehrter ist, hat nichts Befremdendes, bietet auch nichts Charakteristisches, ist doch bei dieser Kropfart die Volum-Zunahme durch eine starke Zellwucherung bedingt, welche Zellen Kerne, d. h. Nucleine, also Phosphor enthalten. Das erklärt auch, warum Kröpfe, in welchen secundäre Degenerationen, d. h. Bindegewebs-Wucherungen (folglich Schwund von Drüsenparenchym, d. h. auch von Kern-Nucleinen) stattgefunden haben, phosphorarm sind.

Aus dem Mitgetheilten geht hervor, dass der höhere Jod-

<sup>1)</sup> Th. Kocher: loc. cit.

gehalt der Kröpfe auf einem höheren Thyreoglobulin-Gehalt beruht. Dadurch ist aber noch nicht entschieden, ob das Thyreoglobulin in den normalen Drüsen und in den Strumen die gleiche oder eine andere Zusammensetzung besitze.

In dieser Richtung angestellte Untersuchungen haben mir ergeben, dass die aus Kröpfen gewonnenen Präparate einen anderen Jodgehalt aufweisen als die aus normalen Schilddrüsen, nehmlich einen geringeren. Normale Schilddrüsen vom Menschen liefern nach meinen früheren Bestimmungen Producte mit 0,19 bis —0,3 pCt. Jod, Colloid-Kröpfe dahingegen solche mit bloss 0,09 bis 0,04 pCt. Jod. Diese Schwankungen des Jodgehalts sind nur dadurch zu erklären, dass in der Schilddrüse neben einem jodhaltigen Thyreoglobulin von constantem Jodgehalt, dem Jod-Thyreoglobulin, ein jodfreies Thyreoglobulin in wechselnder Menge vorkommt, welches bei der Gewinnung des ersteren mitgefällt wird. Je mehr von dem Jod-Thyreoglobulin vorhanden ist, um so höher ist daher der Jodgehalt des Gemenges, des Gesammt-Thyreoglobulins, je weniger davon vorhanden ist, um so niedriger ist derselbe. Im Allgemeinen ist der relative Jodgehalt des Gesammt-Thyreoglobulins um so geringer, je colloidreicher die Kröpfe sind. Bei verschiedenen Kröpfen, welche von 50 bis über 90 g Gesammt-Thyreoglobulin enthielten, belief sich der Jodgehalt des letzteren auf nur 0,04—0,05 pCt. Jod, während bei anderen, die blos 10—12 g Gesammt-Thyreoglobulin enthielten, der Jodgehalt des letzteren 0,09 pCt., also die doppelte Menge, betrug<sup>1)</sup>. Es hat somit den Anschein, als ob der relative Jodgehalt des Gesammt-Thyreoglobulins, somit der relative Gehalt an Jod-Thyreoglobulin, um so kleiner sei, je vorgeschrittener die Colloid-Entartung ist.

Der Umstand, dass colloidreiche Kröpfe relativ weniger Jodthyreoglobulin beherbergen, als colloidarme, lässt sich vielleicht so erklären, dass das Jod, welches der Drüse zur Verfügung steht, sich auf eine grössere Menge von Thyreoglobulin vertheilen muss. Denn sobald mehr Jod dem Organismus zu-

<sup>1)</sup> Die ausführlichen Belege sind alle in meiner Arbeit in Hofmeister's Beiträgen zu finden.

geföhrt wird, steigt die Menge des Jodthyreoglobulins. Das liess sich deutlich bei einem Patienten nachweisen, dem 30 Tage lang, bis zu seinem Tode, täglich 1 g Jodkalium zugeführt wurden. Das Gesammt-Thyreoglobulin der sehr colloidreichen Struma enthielt 0,5 pCt. Jod, d. i. ein Jodgehalt, wie ich ihn sonst beim Menschen nie gefunden habe. In einem zweiten ähnlichen Falle fand ich 0,4 pCt. Jod.

Hier mag erwähnt werden, dass sich aus den jodarmen Thyreoglobulin-Präparaten aus Colloid-Kröpfen ein Jodothyron gewinnen liess, das im Verhältniss zu dem aus normalen Drüsen bedeutend jodärmer war. So enthielt das Jodothyron aus normalen Schilddrüsen vom Menschen (aus Hamburg) 0,63 pCt. Jod, das aus dem Thyreoglobulin aus Colloid-Kröpfen blos 0,3 pCt., also die Hälfte. Beim Jodothyron aus normalen Drüsen und Kröpfen vom Schwein war der Unterschied noch grösser; indem ich im ersten einmal 7,11 pCt. Jod, in letzterem 1,03 und sogar nur 0,25 pCt. Jod fand, also 28 mal weniger<sup>1)</sup>.

Wie der schwankende Jod-Gehalt der Thyreoglobulin-Präparate auf einem wechselnden Gemenge eines jodirten und nicht jodirten Productes beruht, so sind auch die Schwankungen im Jod-Gehalt der Jodothyron-Präparate darauf zurückzuföhren, dass es neben dem eigentlichen Jodothyron ein jodfreies Jodothyron giebt. Ein solches jodfreies Jodothyron habe ich in der That aus jodfreiem Thyreoglobulin darstellen können.

Wir haben im vorigen Capitel gesehen, dass das Vorkommen des Jods ganz an die Gegenwart des Colloids gebunden ist, dass es nur in letzterem zu treffen ist, und gänzlich fehlt, wenn der Kropf colloidfrei ist. Wie verhält es sich nun in dieser Beziehung mit dem Thyreoglobulin? Ist in colloidfreien Strumen ein solches überhaupt nicht vorhanden, oder ist es dort frei von Jod? Meine Untersuchungen haben gezeigt, dass letzteres der Fall ist, dass sich nehmlich aus parenchymatösen Kröpfen ein Körper gewinnen lässt, der mit Ausnahme des Jod die ganz gleiche Zusammensetzung besitzt, wie das Thyreoglobulin, der aber jodfrei ist, und den man demnach als jodfreies Thyreoglobulin zu

<sup>1)</sup> vergl. auch meine Habilitations-Schrift: Ueber die chemische Beschaffenheit und die Function der Schilddrüse. Strassburg. 1900. S.

bezeichnen berechtigt ist. Das gleiche jodfreie Product erhielt ich aus einer Anzahl Kropfcysten.<sup>1)</sup>

Dieser Befund, welcher für die specielle Kennniss der parenchymatösen Kröpfe bedeutungsvoll ist, beansprucht ausserdem noch ein allgemeines Interesse, denn er gibt uns Aufschluss über die Entstehung des Colloids, richtiger gesagt über die Jodirung des Thyreoglobulins. In den parenchymatösen Strumen sind nehmlich die Drüsen-Follikel leer, ihr Volumen ist auf Null reducirt; das aus diesen Kröpfen darstellbare Thyreoglobulin muss daher aus den Follikel-Zellen selbst stammen, während das jodhaltige Thyreoglobulin vom Colloid herrührt, daher auch nur in colloidhaltigen Drüsen getroffen wird. Das zeigt uns, dass das Eiweiss-Molecul des Thyreoglobulins im Innern der Follikel-Zellen zur Bildung kommt, unabhängig von der Gegenwart des Jods entsteht, und sich erst beim Austritt aus den secernirenden Zellen jodirt, oder wenn man sich anders ausdrücken will, sofort nach seiner Jodirung in den Follikel-Raum als Colloid ausgeschieden wird. Ein solcher Vorgang steht nicht vereinzelt da, vielmehr ist es bei den Secretions-Proceszen dieser Art die Regel, dass die Vorstufen der Secretions-Producte ihre chemischen Umlagerungen, Verankerungen, Abspaltungen u. s. w. kurz vor dem Austritt der Secrete aus den Drüsen-Zellen erfahren, bezw. die fertig gebildeten Secrete sofort ausgeschieden werden. Man sucht vergeblich nach den fertigen Ausscheidungs-Producten in

<sup>1)</sup> Es mag hier am Platze sein, zu erwähnen, dass es unrichtig ist, den Jodgehalt einfach auf das Gewicht der Drüse zu beziehen und als Vergleichsmaass des Jodgehalts mehrerer Schilddrüsen oder Kröpfe den Jodgehalt eines Grammes dieser Drüsen oder Kröpfe (im frischen oder trockenen Zustande gewogen) heranzuziehen. Denn wenn ein Gramm eines colloidreichen Kropfes mehr Jod enthält, als ein Gramm einer normalen Drüse, ein Gramm eines parenchymatösen, bindegewebsreichen Kropfes dagegen viel weniger, so kann eine Mischform von parenchymatösem und Colloid-Kropf den gleichen relativen Jodgehalt aufweisen, wie eine normale Schilddrüse; das Verhältniss Jod : 1 g der Drüse wird gleich sein, wie in letzterer, und doch handelt es sich dabei um ganz verschiedene Dinge, in dem einen Fall um normale, in dem anderen um pathologische Zustände. In der That habe ich verschiedentlich bei gesunden Schilddrüsen und bei umfangreichen Kröpfen das gleiche Verhältniss gefunden (vergl. meine Arbeit: Weiteres über das Thyreoglobulin, in Hofmeister's Beiträgen loc. cit.)

dem Drüsen-Parenchym. So findet man keinen Milchzucker in der nicht secernirenden Milchdrüse, während in ihrem Secret, der Milch, derselbe reichlich vorhanden ist. Auch in dieser Beziehung nimmt demnach die Schilddrüse keine Sonderstellung unter den Drüsen ein.

3. Die physiologischen Eigenschaften des Thyreoglobulins aus Kröpfen und ihre Bedeutung für die Pathologie des Herzens.

Es ist weiter oben erwähnt worden, dass das Thyreoglobulin der normalen Schilddrüse gewisse physiologische Eigenschaften besitzt, nehmlich eine Wirkung auf den allgemeinen Stoffwechsel und auf das Herz- und Gefässnerven-System. Es drängte sich die Frage auf, wie sich das relativ jodarme Thyreoglobulin aus Colloid-Kröpfen und das jodfreie aus parenchymatösen Strumen in dieser Beziehung verhalte, ob es die gleiche oder eine veränderte Wirksamkeit besitze, und im letzterem Falle, ob sich ein wesentlicher Unterschied zwischen Kropf und normaler Schilddrüse ergebe.

Die physiologischen Eigenschaften des wirksamen Princips der Schilddrüse sind zuerst nicht am Thyreoglobulin, sondern mit Hülfe unveränderten Schilddrüsen-Gewebes und des daraus abspaltbaren Jodothymins festgestellt worden. Die Untersuchungen haben ergeben, dass die Einverleibung von Schilddrüsen in Substanz oder von Jodothymin eine beträchtliche Vermehrung der N-Ausscheidung (Roos<sup>1</sup>) u. A., und eine Steigerung des Gaswechsels (Magnus-Levy<sup>2</sup>) zur Folge hat; sie ruft eine Eiweiss- und Fett-Einschmelzung hervor. Ferner übt, wie v. Cyon<sup>3</sup>) an Hand zahlreicher Versuche nachgewiesen hat, das Jodothymin eine erregende Wirkung auf bestimmte Theile des Herz- und Gefässnerven-Systems aus, es erhöht die tonische Erregung und die Erregbarkeit des Vagus, des Nerv. depressor. und der Vaso-

<sup>1)</sup> D. Roos, Ueber die Einwirkung der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chem. XXI. S. 19 (1895) und derselbe: Ueber die Wirkung des Thyrojodins, ebenda. XXII. S. 18 (1896).

<sup>2)</sup> H. Magnus-Levy, Untersuchungen zur Schilddrüsen-Frage. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33, Heft 3 u. 4. (1897).

<sup>3)</sup> E. v. Cyon, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. Pflüger's Arch. Bd. 70. (1898).

dilatatores, und setzt gleichzeitig die der Nervi accelerantes und vasoconstrictores herab. Merkwürdiger Weise verhalten sich anorganische Jodsalze genau im entgegengesetzten Sinne, wie das Jodothyridin, indem sie lähmend auf den Vagus und den Depressor, erregend auf die Accelerantes und Vasoconstrictores wirken. Jodsalze und Jodothyridin verhalten sich also in dieser Beziehung wie Antagonisten.

Auf die erwähnten physiologischen Eigenschaften des Jodothyridins auf das Blutgefäß-System haben E. v. Cyon und ich das Thyreoglobulin aus gesunden Drüsen geprüft und gefunden, dass sie demselben auch zukommen<sup>1)</sup>. Ferner übt das Thyreoglobulin die gleiche Wirksamkeit auf die N-Ausscheidung aus<sup>2)</sup> wie das Jodothyridin und wirkt wie letzteres heilend auf das Myxoedem.

Als aber Thyreoglobulin aus Colloid-Kröpfen von Menschen und Thieren auf ähnliche Weise untersucht wurde, stellte es sich heraus, dass dasselbe sowohl auf die N-Ausscheidung, wie auf die Herz- und Blutgefäßnerven viel schwächer einwirkt.

Ganz unwirksam erwies sich das jodfreie Thyreoglobulin aus hypertrophischen Strumen von Kälbern (aus Zürich), während das jodhaltige Thyreoglobulin aus Drüsen der gleichen Thiere aus Paris (mit 0,56 pCt. Jod) die gewöhnlichen Wirkungen zeigte.

Herr Dr. E. v. Cyon hatte die Güte, die Einwirkung des Thyreoglobulins aus Colloidstrumen auf das Herz- und Gefäßnerven-System mit Hülfe von Präparaten, die ich aus Kröpfen des Menschen (aus Zürich) gewonnen hatte, und die 0,19 pCt. Jod enthielten, zu prüfen. Die Prüfung geschah in der gewöhnlichen Weise. Es stellte sich heraus, dass das Kropf-Thyreoglobulin die Erregbarkeit der Vagi merklich, aber in geringerem Grade, als das normale Thyreoglobulin erhöhte.

Der einzige Unterschied in der chemischen Zusammensetzung zwischen letzterem und dem Kropf-Thyreoglobulin liegt,

<sup>1)</sup> E. v. Cyon u. A. Oswald, Ueber die physiologischen Wirkungen einiger aus der Schilddrüse gewonnenen Producte. *Pflüger's Archiv*, Bd. 83, S. 199, (1901).

<sup>2)</sup> A. Oswald, Die Eiweisskörper der Schilddrüse. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* XXVII, S. 14 (1899).

so viel wir bis jetzt wissen, im Jodgehalt. Im Kropf-Thyreoglobulin beträgt dieser ungefähr die Hälfte von dem des normalen Thyreoglobulin (vom Menschen) und etwa  $\frac{1}{3}$  von dem des noch wirksameren Thyreoglobulin vom Schwein. Wir müssen daher annehmen, dass der Grad der Wirksamkeit in direkter Abhängigkeit ist von der Höhe des Jodgehalts.

Die Einwirkung auf die N-Ausscheidung wurde an mehreren Hunden geprüft, welche je 1 bis 2 gr Thyreoglobulin mit der Nahrung erhielten.

Beifolgend mögen die Protocolle dieser Versuche angeführt werden.

#### Hund A.

Ein etwa 9 kg schwerer Hund wurde durch tägliche Darreichung der gleichen Nahrung in's N-Gleichgewicht gebracht. Nachdem dies erreicht war, erhielt er 1 g Thyreoglobulin aus Kröpfen vom Schwein. Die mit dem Harn ausgeschiedene N-Menge stieg in den darauf folgenden 24 Stunden unbeträchtlich in die Höhe, nehmlich um 0,6 g N., sie übertraf jedoch nicht die durchschnittliche Höhe der vorangehenden Tage. Dabei ist nicht auszuschliessen, dass diese geringe Vermehrung des N. nicht einfach auf der am Tag zuvor stattgehabten N.-Retention beruhe.

Als dann am folgenden Tag dem Versuchsthier 1 g Thyreoglobulin aus normalen Schilddrüsen vom Schwein verabreicht wurde, stieg die N-Ausscheidung in den nächsten 24 Stunden um 2,3 g in die Höhe (vergl. Tab. A) und verblieb auch noch am 2. Tage über der durchschnittlichen Höhe. Das Thier hat also auf das Präparat aus den gesunden Drüsen in der gewöhnlichen Weise reagirt.

Tabelle A.

Tag	Körpergewicht in g	Harmenge in ccm	Spec. Gewicht des Harns	Ausgeschiedene N.-Menge in g	Bemerkungen
1	8890	810	1007	4,9685	—
2	8840	785	1007	4,9039	—
3	8850	840	1007	5,1408	—
4	8890	780	1008	4,0700	—
5	8850	835	1006	4,9415	—
6	8870	715	1006	3,9668	mit der Nahrung 1 g Thyreoglobulin aus Kröpfen
7	8850	830	1006	4,5691	—
8	8750	780	1006	4,2625	—
9	8615	885	1008	6,5773	1 g Thyreoglobulin aus normalen Drüsen vom Schwein
10	8660	760	1009	5,6715	—

## Hund B.

Ein etwas über 15 kg schwerer Hund wurde, wie der vorhergehende, in's N-Gleichgewicht gebracht und erhielt dann 1 g Thyreoglobulin aus Kröpfen vom Menschen (aus Zürich). Die N-Ausscheidung ging am darauf folgenden Tage um einen geringen Betrag (0,4 g) in die Höhe, die ausgeschiedene Menge (8,15 g) übertraf aber kaum die durchschnittliche Höhe der vorangehenden Tage (8,13 g), wie aus folgender Tabelle ersichtlich ist.

Tabelle B.

Tag	Körpergewicht in g	Harmenge in ccm	Spec. Gewicht des Harns	Ausgeschiedene N. in g	Bemerkungen
1	15,750	1030	1010	8,1885	150 g Hundekuchen
2	15,720	950	950	8,0959	800 ccm Milch
3	15,700	1121	1121	8,3301	400 ccm Wasser
4	15,730	1000	1000	8,1900	
5	15,820	1210	1210	8,5948	
6	15,700	1125	1125	8,8515	
7	15,750	1150	1150	8,0308	
8	15,780	1045	1045	7,2502	
9	15,700	1160	1160	7,6854	
10	15,700	1170	1170	8,1574	1 g Thyreoglobulin aus Kröpfen vom Menschen

Bei der Durchsicht dieser Tabellen könnte man versucht sein zu glauben, dass das Thyreoglobulin aus Kröpfen auf die N-Ausscheidung keinen Einfluss ausübt. Denn im Gegensatz zu dem normalen Thyreoglobulin bewirkt dasselbe nur eine sehr eringe, wenn überhaupt merkliche Erhöhung des N-Umsatzes.

Zu diesen Versuchen wurden, wie angegeben, jeweils 1 gr der Substanz verfüttert. Vergleicht man den Jodgehalt der erschiedenen Präparate, so zeigt es sich, dass das Kropf-Thyreoglobulin (mit 0,09 pCt. Jod) mehr als 5 mal weniger Jod enthält, als das normale Thyreoglobulin vom Schwein (das Präparat enthielt 0,5 pCt. Jod). Einem Gramm des letzteren würden emnach mehr als 5 gr Kropf-Thyreoglobulin entsprechen. Ich habe absichtlich gleiche absolute Mengen beider Präparate veroreicht, um den Unterschied der Wirksamkeit deutlicher herortreten zu lassen. Denn dass bei einer Darreichung einer össeren Menge von Kropf-Thyreoglobulin dasselbe erreicht wird, die nach Verfütterung von normalem Thyreoglobulin, erhält

schon aus früheren Versuchen von Roos<sup>1)</sup>) welcher das aus Kröpfen dargestellte Jodothyryin Thieren eingab und eine Vermehrung der N-Ausscheidung beobachtete.

Fassen wir die Resultate dieser Versuche zusammen, so ergiebt sich:

dass das Thyreoglobulin aus Kröpfen, sofern es jodhaltig ist, die gleichen physiologischen Eigen-schaften wie das Thyreoglobulin aus normalen Schild-drüsen aber in geringerem Maasse besitzt. Ist es da-gegen jodfrei, so sind seine physiologischen Eigen-schaften gleich Null,

ferner dass die Höhe des Jodgehalts den Grad der Wirksamkeit bestimmt.

Diese Minderwirksamkeit des Kropf-Thyreoglobulins muss für die Pathologie derjenigen Organe, welche unter dem Einfluss der Schilddrüse stehen, von gewisser Bedeutung sein.

Hier kommt in erster Linie das Herz in Betracht.

Die bisherigen Erfahrungen über die Schilddrüsen-Functionen führen uns zu der Ansicht, dass die Schilddrüse ein Organ ist, dessen Secret ein Erregungsmittel für das regulatorische Herz-nerven-System darstellt, ein Organ, das also die Herzthätigkeit zu reguliren vermag. Es bestehen in der That nicht nur die schon erwähnten engen Beziehungen von der Schilddrüse zum Herzen, sondern auch solche vom Herzen zur Schilddrüse. Das geht schon daraus hervor, dass Reizung der Herznerven auf den Zustand der Blutgefässer der Schilddrüse und weiterhin auf die Secretions-Vorgänge in derselben einen Einfluss ausüben<sup>2)</sup>.

Ist daher die normale Function der Schilddrüse in irgend einer Weise gestört, und zwar derart, dass ein physiologisch unwirksames Secret zur Ausscheidung gelangt, so ist zu erwarten, dass diese Störung in der Herzthätigkeit Widerhall finde. Diese Vermuthung hat sich in der That bewahrheitet. v. Cyon<sup>3)</sup> hat

<sup>1)</sup> E. Roos, Zur Kenntniß des Jodothyryns. Zeitsch. f. physiol. Chem. XXV. S. 1 (1898).

<sup>2)</sup> E. v. Cyon, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. Pflüger's Archiv, Bd. 70 (1898).

<sup>3)</sup> Vide <sup>2)</sup>.

nehmlich den Nachweis liefern können, dass Thiere, deren Schilddrüse strumös entartet ist, also kein normales Thyreoglobulin führt, Störungen in der Herz- und Gefäss-Innervation zeigen. Bei solchen Thieren ist die Erregbarkeit des Vagus und des Nervus depressor deutlich herabgesetzt, diejenige der Nervi accelerantes und vasoconstrictores erhöht. Sie verhalten sich also wie gesunde Thiere, denen eine Lösung von Thyreoglobulin aus Kröpfen in die Blutbahn injicirt worden ist. Vagus, Depressor und Vasodilatatoren werden daher auf die Impulse die auf sie einwirken, träger und weniger gut reagiren, die Nervi accelerantes und vasoconstrictores hingegen stärker; der Regulations-Mechanismus des Blutgefäß-Systems ist gestört und die Folge wird sein beschleunigte Herzaction.

Aehnliche Symptome findet man dort wo die Schilddrüse auf andere Weise ausser Function gesetzt worden ist, nehmlich bei thyreoidectomirten Thieren. Gesteigerte Herz-Activität ist, wie verschiedene Autoren (v. Cyon<sup>1</sup>) u. A.) besonders hervorheben, ein gewöhnliches Symptom, und bei der Prüfung des Herz- und Blutgefäßnerven-Systems kommt eine beträchtliche Herabsetzung der Erregbarkeit des Vagus, des Depressor und der Vasodilatatoren und eine gleichzeitige Erhöhung der Erregbarkeit der Accelerantes und Vasoconstrictoren zum Vorschein, es handelt sich also um ähnliche Erscheinungen, wie wir sie bei den strumösen Thieren finden. In den ersten Tagen nach der Thyreoidectomy sind sogar ganz inconstante Unregelmässigkeiten in der Innervation des Herznerven-Systems zu beobachten, die höchst merkwürdiger Art sind und auf gewaltige Störungen hindeuten<sup>2</sup>).

Dass der Mangel an Jodothyryin bezw. Thyreoglobulin, Schuld an den pathologischen Symptomen ist, unterliegt keinem Zweifel, denn wenn man thyreoidectomirten Thieren Jodothyryin eingeibt, so wird alsbald die ursprüngliche Erregbarkeit der Herznerven wieder hergestellt.

Die Innervations-Störungen brauchen übrigens nicht manifest zu sein. Die Thiere können sich anscheinend normal verhalten und erst bei näherer Prüfung ihres Herznerven-Systems den ver-

<sup>1</sup>) E. v. Cyon. a. a. O.

<sup>2</sup>) Vergl. v. Cyon, a. a. O.

änderten Zustand desselben verrathen. Gerade diese von Cyon gemachte Beobachtung zeigt in klarer Weise wie vorsichtig man sein muss bei der Deutung der nach der Thyreoidectomy auftretenden Symptome. Aus dem Fehlen sichtbarer Krankheits-Erscheinungen darf man nicht schliessen, dass das Thier sich der vollen Gesundheit erfreue, in Wirklichkeit kann doch ein pathologischer Zustand bestehen.

Wie bei strumösen Thieren die Herz- und Blutgefäß-Nerven in Mitleidenschaft gezogen werden, können auch bei Menschen, welche mit Kropf behaftet sind, Störungen der Herzthätigkeit vorkommen, die mit der Struma indirect (nicht durch das mechanische Moment der Vergrösserung) in Zusammenhang stehen. Nicht selten beobachtet man da Herz-Palpitationen, Herzbeklemmungen, Druckgefühl in der Herzgegend, Tremor und in Verbindung damit Schlaflosigkeit, Unruhe, Kopfschmerzen, Ohrensausen, Flimmern vor den Augen u. s. w. Schranz<sup>1)</sup> fand 45 pCt. seiner Kropfkranken zugleich „herzleidend“, auch bei kropfigen Schulkindern will er in 23 pCt. der Fälle Erkrankung der Herzen nachgewiesen haben. Wie Wölfler<sup>2)</sup> und Kraus<sup>3)</sup> hervorheben, bedürfen jedoch diese Zahlen einer beträchtlichen Einschränkung. Nach Wölfler sollen die subjectiven Beschwerden der cardialen Störungen aber immerhin bei mindestens 25 pCt. der Kropfkranken zu finden sein, außerdem zeigen 12 pCt. derselben systolische Geräusche. Wölfler betont besonders die häufigen Herz-Palpitationen bei beginnender Kropf-Entwicklung.

Am genauesten sind Fälle von consecutiver Cardiopathie bei Kropfigen in unserem Sinne von Kraus<sup>4)</sup> beschrieben worden. Dieser Autor spricht geradezu von „Kropfherz“ und versteht darunter, „das cardiovasculäre Symptomenbild, welches in Folge gesteigerter, (bezw. abweichender) Function der hyper-

<sup>1)</sup> J. Schranz, Beitrag zur Theorie des Kropfes. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 34, S. 92 (1887).

<sup>2)</sup> A. Wölfler, Chirurgische Behandlung des Kropfes. II. Theil. Berlin. 1890.

<sup>3)</sup> Fr. Kraus, Ueber das Kropfherz. Wien, Klin. Wochenschr. 1899 S. 416.

<sup>4)</sup> a. a. O.

plastischen Schilddrüse durch Vermittlung der regulatorischen Apparate des Herzens und der Gefäße zu Stande kommt.“ Die Symptome des Kropfherzens sind erhöhte Herzthätigkeit, beschleunigte Pulsfrequenz mit oder ohne Herzklagen, rascher, feinschlägiger Tremor, Schweißausbrüche, Glanzäugen, wozu sich in ausgesprochenen Fällen noch Verlagerung des Herzspitzenstosses nach aussen und Verbreiterung der Herzdämpfung gesellen. Letztere beruht meistens nur auf einer Zunahme des diastolischen Volumens, aber nicht einer eigentlichen Herzhypertrophie (des linken Ventrikels), denn diese ist, wie auch Wölfler bemerkt bei der Section nur selten nachzuweisen.

Nach Kraus sollen auch geringfügige Schwellungen der Schilddrüse, speciell die congestiv-hyperämische Turgescenz, wenn dieselbe habituell ist und „bereits sicher jenseits der Grenze zwischen physiologischen und pathologischen Zuständen“ liegt, cardiovasculäre Symptome verursachen. Und dies betont auch Schranz<sup>1)</sup>.

Für den ursächlichen Zusammenhang des Kropfes und der Herzstörungen spricht, ausser dem häufigen gleichzeitigen Vorkommen beider Affectionen, das öfters beobachtete gleichzeitige Auftreten beider. Schranz vermochte dasselbe bei 25 Personen nachzuweisen. Noch mehr dafür sprechend ist die im Anschluss an rasche Kropf-Entwicklung, bezw. an die Nachschübe derselben bisweilen beobachtete Exacerbation der Herzsymptome, sowie die theilweise Rückbildung des Kropfherzens nach gelungenen Eingriffen auf die Struma (Kraus).

Dem Kropfherzen begegnet man nur bei einem Theil der Kropfkranken, es ist jedoch nicht unwahrscheinlich, dass die gelinden Störungen häufiger sind, als man gemeinhin annimmt; wird doch immer von Neuem auf die „Basedow-Symptome“ aufmerksam gemacht, die sich im Verlauf des Kropfes einstellen. Nichts desto weniger kommen bei vielen kropfigen Menschen krankhafte Erscheinungen nicht zum Ausdruck. Das liegt wohl an einer individuell verschiedenen Beanlagung. Worauf die beruht, wissen wir nicht. Sie mag sowohl im Herzen selbst, wie auch

<sup>1)</sup> Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels allein lässt sich durch die vom Kropf gebotenen mechanischen Hindernisse erklären und kommt für unsere Fälle nicht in Betracht.

im verschiedenem Verhalten der einzelnen Individuen der Schilddrüse gegenüber ihren Grund haben. Denn dass ein solches verschiedentliches Verhalten vorkommt, lässt sich nicht wohl bestreiten. Sieht man doch die einen Thiere auf die Extirpation der Schilddrüse mit ausgesprochener Tetanie reagiren, die anderen derselben Species unter den gleichen Bedingungen dagegen gesund bleiben. Und Aehnliches wurde auch beim Menschen beobachtet, als noch die totale Strumectomy im Gebrauch stand. Aus demselben unbekannten Grunde dürfte aber auch die Struma nicht immer einen manifesten nachtheiligen Einfluss auf das Herznerven-System ausüben.

Ob etwa in diesen Fällen andere, der Thyreoidea durch ihren Bau nahe verwandte Organe, wie die Hypophyse, die Glandulae parathyreoideae, die Glandula carotica, die Steissdrüse und andere ähnliche Gebilde, die Rolle der Schilddrüse theilweise übernehmen, wie das schon behauptet worden ist, steht noch offen.

Was zumal die Hypophyse betrifft, so hat v. Cyon<sup>1)</sup> nachgewiesen, dass sie eine Substanz enthält, welche die tonische Erregung und Erregbarkeit des Herz-Nervensystems in ähnlicher Weise, aber in noch beträchtlicherem Maasse, wie das Thyreoglobulin erhöht. Die gleiche Beobachtung haben auch Howell<sup>2)</sup> Cleghorn<sup>3)</sup> u. A. gemacht. Ausserdem soll diese Substanz die Stickstoff-Ausscheidung in gleichem Sinne wie das Thyreoglobulin beeinflussen.

Ueber letztere Eigenschaft habe ich mir ein eigenes Urtheil zu bilden versucht und zwei Präparate, die mir Herr E. v. Cyon in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt hat, von denen das eine von Merck in Darmstadt, das andere von einem Pariser Apotheker hergestellt worden war, untersucht. Letzteres war, nach einer brieflichen Mittheilung von Herrn v. Cyon, derart gewonnen worden, dass die sorgfältig vom umliegenden Gewebe befreiten und in Alkohol aufbewahrten Hypophysen zer-

<sup>1)</sup> E. v. Cyon, Die physiologischen Verrichtungen der Hypophyse. Pflüger's Arch., Bd. 81, S. 267 (1900).

<sup>2)</sup> W. H. Howell, The physiological Effects of Extracts of the Hypophysis cerebri. Journ. of experim. med. Vol. 3, S. 245 (1898).

<sup>3)</sup> Cleghorn. Americ. Journ. of Physiology. Vol. 3 (1899).

stückelt, bei 38° getrocknet und dann zu einem Pulver verrieben wurden. Ueber die Herstellungsweise des Merk'schen Präparats weiss ich nichts.

Diese beiden Präparate fand ich vollständig unwirksam. Ich vermochte an keinem von beiden fördernde Eigenschaften auf den Stickstoffwechsel nachzuweisen, kam also in dieser Beziehung zu dem gleichen Resultat, wie A. Schiff<sup>1)</sup>). Im Gegensatz zu diesem Untersucher konnte ich aber auch nicht eine Vermehrung der Phosphor-Ausscheidung constatiren, dieselbe blieb völlig unbeeinflusst.

Nachfolgend sind die Protocolle dieser Versuche wiedergegeben.

Einem ca. 6 kg schweren Hunde wurden, nachdem er sich einige Zeit im N.-Gleichgewicht befand, mehrere Male 1—2 g Hypophysen-Pulver verabreicht. Die N.- und die P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Ausscheidung veränderten sich nicht, wie aus nachfolgender Tabelle ersichtlich ist.

Tag	Körpergewicht in g	Urinmenge in ecm	Specif. Gewicht	Ausgeschiedener N. in g	Ausgeschiedene P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> in g	Bemerkungen
1	5930	620	1018	5,3256	1,5624	—
2	6030	570	1017	5,8236	1,5657	—
3	6060	540	1017	4,9933	1,4762	—
4	6140	510	1017	5,2142	1,7030	—
5	6230	470	1017	5,8570	1,7172	—
6	6250	420	1018	5,1391	1,5703	—
7	6250	460	1017	5,4487	1,3934	—
8	6160	500	1015	5,1385	1,3694	1 g Hypophysen-Pulver aus Paris
9	6170	465	1017	5,2298	1,2246	—
10	6350	240	1019	2,9952	0,6691	—
11	6400	410	1019	5,5005	2,0418	2 g Hypophysen-Pulv. (Merck'sches Präparat)
12	6430	380	1020	4,9962	1,4158	—
13	6430	430	1017	4,6463	1,2934	2 g Hypophysen-Pulv.
14	6400	520	1015	5,4454	1,3416	— [aus Paris]

Wie sich die Unwirksamkeit der untersuchten Präparate erklären lässt, gegenüber den Befunden anderer Autoren, ver-

<sup>1)</sup> A. Schiff, Ueber die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Hypophysis- und Thyreoidea-Präparate. Zeitschr. f. klin. med. 32, Suppl. 284 (1897).

mag ich nicht anzugeben. Einer brieflichen Mittheilung von Herrn v. Cyon zu Folge wird sie öfters beobachtet. Ob die stomachale Application Schuld daran war, habe ich nicht eruiren können. Denn von einer Einspritzung in die Blutbahn habe ich Abstand genommen, da das trockene Pulver sich in Wasser nur unter Zusatz von viel Alkali und bei gleichzeitigem Erwärmen löste, Proceduren, die auf die Wirksamkeit der Präparate nicht ohne Einfluss sind.

Ob vielleicht die Hypophyse auch in ähnlicher Weise erkrankt, wie die Schilddrüse, und dabei ebenso unwirksame Stoffe producirt, wie letztere, mag dahingestellt bleiben. Da eben das Herz- und Blutgefäßnerven-System, wie man annimmt, auch durch die übrigen schon erwähnten „Blutgefäßdrüsen“ beeinflusst wird, so werden dadurch die Verhältnisse sehr complicirt und eine klare Beurtheilung der Dinge in Folge dessen bedeutend erschwert. Die Erscheinungen, welche die Erkrankung eines dieser Organe, wie z. B. der Schilddrüse oder der Hypophyse, hervorruft, werden verschiedene sein, je nach dem Zustande der übrigen, je nach deren Vermögen, für die anderen vicarirend einzutreten. Freilich kommt man mit solchen Erklärungsversuchen auf ein noch dunkles Gebiet, auf welchem einstweilen die Aufstellung von Hypothesen leichter ist, als die Erbringung positiver Thatsachen, da die zum Theil sehr kleinen und verborgenen Gebilde dem Studium nichts weniger als leicht zugänglich sind. Ich habe aber diesen Punkt nicht unerwähnt lassen wollen, um die Aufmerksamkeit der Forscher auf diese ebenso feinen, wie complicirten Einrichtungen des Organismus zu lenken, über die sich einstweilen nur Muthmaassungen aussprechen lassen. Hier hat die experimentelle Physiologie und Pathologie ein noch offenes Feld vor sich.

#### 4. Der physiologische Begriff „Struma“.

Wir haben gesehen, dass sich aus der colloiden und aus der parenchymatösen Struma zwei verschiedene Stoffe gewinnen lassen, aus jener ein jodhaltiger, aus dieser einen jodfreier. Beide mal sind es jedoch Producte, die mit Ausnahme des Jod die ganz gleiche Zusammensetzung besitzen, weshalb von einem jodhaltigen und einem jodfreien Thyreoglobulin gesprochen wurde. Beide Körper sind von unmittelbar verschiedener Provenienz,

der jodhaltige stammt aus dem in den Follikel-Räumen abgelagerten Colloid, der jodfreie aus den Follikel-Zellen selbst; der erstere stellt ein Secretions-Product dar, der letztere eine Vorstufe desselben, die noch im Innern der seernirenden Zellen vorhanden ist. Colloid-Kräpfe und parenchymatöse Kräpfe sind also in dieser Beziehung verschiedene Dinge. Jener beruht auf einer übermässigen Anhäufung des Secretes im Drüsens-Lumen (ein Secret, das allerdings nicht als normal aufzufassen ist, da es die Eigenschaften des letzteren nicht in so hohem Maasse besitzt), dieser auf einer Wucherung von Drüsens-Zellen, die mit dem Mutterstoff des Secretes reichlich beladen sind.

Trotzdem wäre es nicht richtig, beide Formen streng von einander zu sondern, denn wie Virchow<sup>1)</sup> schon vor Jahren hervorhob, ist bei der Struma gelatinosa die Masse der Follicular-Bildungen auch vermehrt, es findet also auch dort eine eigentliche Hyperplasie statt. Zum Unterschied von dem reinen hyperplastischen Kropf kommt es aber noch zur Ausscheidung von Colloid. In den meisten Kräpfen lassen sich übrigens Stellen von typischem hyperplastischem Character nachweisen neben anderen, wo grosse Mengen Colloid angehäuft sind. Rein parenchymatöse Strumen sind, zumal hier in der Schweiz, viel seltener, als solche mit Colloid-Ausscheidung.

Virchow hat daher die Ansicht ausgesprochen, dass alle Kräpfe, alle die „sogenannten Species nichts Anderes als verschiedene Entwickelungsweisen einer im Wesentlichen identischen Bildung“ sind, dass „Struma colloidæ, fibrosa, cystica, teleangiætodes nur secundäre oder zufällige Veränderungen einer bestimmten Grundform, der Struma parenchymatosa<sup>2)</sup> seu glandulosa darstellen“<sup>3)</sup>). Und mit dieser Anschauung lassen sich meine eigenen Befunde mit Leichtigkeit in Einklang bringen. In allen diesen Formen findet man in der That den gleichen Stoff, das gleiche Thyreoglobulin, nur mit dem Unterschied, dass es in dem einen Falle jodfrei, im anderen jodhaltig ist. Jodfrei ist es aber immer, so lange es sich noch im Inneren

<sup>1)</sup> R. Virchow: Geschwülste III.

<sup>2)</sup> Im Original nicht gesperrt gedruckt.

<sup>3)</sup> R. Virchow: Zur Frage der Kropfskachexie. Dieses Archiv. Bd. 144. Suppl. S. 281. (1896).

der Zellen befindet, während es jodhaltig nur als ausgeschiedenes Colloid vorkommt.<sup>1)</sup>

Im parenchymatösen Kropf, oder richtiger gesagt, im parenchymatösen Stadium des Kropfes wird das Eiweiss-Molecul des Thyreoglobulins in gewöhnlicher Weise in den Follikel-Zellen gebildet, — die absolute Menge desselben ist im Vergleich zu der in den normalen Schilddrüsen vorhandenen nur deshalb eine grössere, weil mehr Follikel-Zellen vorhanden sind, — im colloiden Stadium kommt das in den Zellen angehäufte Product zur Ausscheidung in den Follikel-Raum. Es jodirt sich aber dabei nur theilweise und erreicht daher nicht die Höhe der physiologischen Wirksamkeit des Secretions-Products der normalen Schilddrüse.

Was endlich die Ursachen des Kropfes selbst anbelangt, so liesse sich etwa Folgendes sagen.

Man könnte an einen Mangel an Jod in der Nahrung denken, denn im Anfangsstadium des Kropfes geht anscheinend Alles, — die Wucherung der Zellen ausgenommen —, in gewöhnlicher, normaler Weise vor sich, bis auf die Bindung des Jods. Fehlt letzteres in der Nahrung, dann kann eben keines an das Thyreoglobulin gebunden werden und das jodfreie Product bleibt im Inneren der Follikel-Zellen liegen; denn, wie wir gesehen haben, kommt das jodfreie Product nicht zur Ausscheidung<sup>2)</sup>). Für diese Auffassung spräche die Erfahrung, dass der Kropf namentlich im Anfangsstadium auf Jod-Medication zurückgeht. Dagegen erklärt der Jod-Mangel nicht die Wucherung der Follikel-Zellen, die eigentliche Hyperplasie, und diese stellt sicherlich etwas Primäres dar.

Dann könnte man an den Verlust des Jod-Bindungsvermögens denken und die Retention des jodfreien Thyreoglobulins in den Follikel-Zellen dadurch erklären, dass es kein fertiges Secretions-Product darstellt und daher nicht ausgeschieden wird. Demgegenüber ist aber zu bemerken, dass die Schilddrüse die Fähigkeit, Jod zu binden, nicht verloren hat. Das erhellt deutlich aus

<sup>1)</sup> Jodfreies Thyreoglobulin wird, wie wir gesehen haben, auch secernirt, aber nur dann, wenn auch gleichzeitig Jod-Thyreoglobulin zur Ausscheidung kommt.

<sup>2)</sup> Zumal, wenn nicht gleichzeitig Jod-Thyreoglobulin ausgeschieden wird.

den Seite 458 schon erwähnten 2 Fällen. Die Patienten, welche in den letzten 30, bzw. 8 Tagen ihres Lebens täglich 1 g Jodkalium zugeführt bekommen hatten, zeigten ein Thyreoglobulin mit einem sonst beim Menschen noch nie beobachteten hohen Jod-Gehalt, nehmlich mit 0,5 pCt., bzw. 0,4 pCt., und dabei handelte es sich um einen ausgesprochenen Colloid-Kropf mit einem Gewicht von etwa 110—120 g. Dieser Kropf hat also das Vermögen, Jod zu binden, nicht verloren, sondern besass wie die normale Schilddrüse die Fähigkeit, Jod in überreichlicher Menge aufzunehmen, sobald letzteres in grosser Quantität in den Organismus eingeführt wird.

Trotzdem muss man annehmen, dass im Anfangsstadium des Kropfes das Jod-Bindungsvermögen der Drüse stark herabgesetzt ist, und dass die stark wuchernden Follikel-Zellen nicht mehr die Fähigkeit besitzen, die in der gewöhnlichen Nahrung vorhandene geringe Menge Jod aufzuspeichern, denn parenchymatöse Kröpfe sind ja jodfrei, und Colloid-Kröpfe enthalten relativ weniger Jod-Thyreoglobulin als gesunde Drüsen. Diese Herabsetzung des Jod-Bindungsvermögens stellt aber, meiner Ansicht nach, nichts Primäres dar, sondern ist als eine sekundäre Erscheinung aufzufassen.

Es entspricht in der That wohl eher dem wirklichen Sachverhalt, mit Virchow<sup>1)</sup> anzunehmen, dass ein primärer Reiz die Hyperplasie bedingt. Die Hyperplasie kann dabei die direkte Folge der Reizung sein, etwa die Wirkung des so oft besprochenen „Miasma“, oder aber eine indirekte, indem das ursächliche Moment eine Hyperämie hervorruft und diese, wie das überall zu geschehen pflegt, wo eine solche längere Zeit hindurch besteht, Hyperplasie nach sich zieht. Worin nun aber dieser primäre Reiz besteht, das zu entscheiden, würde einstweilen noch schwer fallen. Ob es eine Neurose ist, wie es Schranz<sup>2)</sup> will, eine Lähmung der Vasomotoren, darüber will ich mich nicht aussprechen<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> R. Virchow: Geschwülste III.

<sup>2)</sup> Schranz: a. a. O.

<sup>3)</sup> Stellen wir uns auf den Boden der Schranz'schen Theorie, dann wäre der Kropf als eine Art physiologischer Reaction auf die durch die Nerven-Erkrankungen bedingten Schädlichkeiten aufzufassen, als ein

Die Annahme der Herabsetzung des Jod-Bindungsvermögen als Folge-Erscheinung der Hyperämie und Hyperplasie liesse sich leicht erklären, denn es ist nicht von der Hand zu weisen, dass ein hyperämisches und in lebhafter Wucherung begriffenes Ge- weben in seinen Functionen erheblich behindert sein kann. Die Fähigkeit, das Jod der Nahrung zu binden, die Anfangs sehr stark herabgesetzt ist, wird auch später, im colloiden Stadium des Kropfes, nicht bis zum normalen Maasse zurückverlangt.

Diese Erklärungsweise berücksichtigt nur die Bildung jodfreier oder jodärmer Thyreoglobulin - Präparate, sie giebt uns aber keinen Aufschluss über die Entstehung des Colloid-Kropfes, d. h. über die so reichliche Anhäufung des Colloids in den Follikel- Räumen. Eine einfache Ueberproduction kann nicht die Ursache davon sein, denn bestände eine solche allein, so würde einfach mehr Colloid in die Lymphbahnen übergehen. Man wird deshalb wohl nicht fehl gehen, wenn man die starke Anschoppung von Colloid auf eine Behinderung im Abfluss zurückführt, und diese dadurch erklärt, dass die starke Wucherung der Follikel- Zellen eine mehr oder weniger ausgesprochene Verlegung der Abflusswege nach sich zieht.

Aus dem Mitgetheilten geht als positives und durch das Experiment gestütztes Resultat hervor, dass es unrichtig ist, den Kropf als eine in gesteigerter Function begriffene Schilddrüse, als eine „Hyperthyreia“, zu bezeichnen, wie das von Seiten vieler Autoren geschehen ist; handelt es sich doch nicht um eine Steigerung normaler Processe, — das Secret der Kropf-Follikel ist ja physiologisch weniger wirksam, als das der gesunden Drüse, oder es wird überhaupt kein Secret ausgeschieden (parenchymatöser Kropf). Vielmehr bringt der Kropf eine Herab- setzung der normalen Functionen der Schilddrüse mit sich, er stellt eine Hypothyreia dar.

Wehrmittel, dessen sich der Organismus bedient, um dem Erschlaffungs- Zustand der Vasomotoren zu steuern, indem der Kropf, wie wir gesehen haben, ein Thyreoglobulin liefert, das die Erregbarkeit der Vasomotoren erhöht. Freilich soll dieser Aeusserung nur der Werth einer Hypo- these beigemessen werden. Sie berücksichtigt nur die Wirkung des Kropf-Thyreoglobulins auf das Gefässnerven-Centrum, nicht aber auf die Stoffwechsel-Vorgänge. Ob diese bei Kröpfigen anders verlaufen, als bei gesunden Individuen, ist noch nicht bekannt.

Nicht minder unrichtig ist es, den Basedow-Kropf als eine „Hyperthyrea“ und den Morbus Basedowii als einen Hyperthyreoidismus, eine „Hyperthyreodisation“, oder wie man es nennen mag, kurz als eine Krankheit der eine pathologisch gesteigerte Schilddrüsen-Thätigkeit zu Grunde liegt, anzusehen. Denn auch der Basedow-Kropf enthält relativ weniger Jodthyreoglobulin, als die normale Schilddrüse. So fand ich in 2 Fällen nur 0,07 pCt. Jod im Gesammt-Thyreoglobulin. Eine ähnliche Beobachtung machte Gley<sup>1)</sup>. Der Jodgehalt des Gesammt-Thyreoglobulins aus Basedow-Kräpfen kommt also dem des Gesammt-Thyreoglobulins anderer Kräpfen gleich.

In einem dritten Falle, einer Patientin mit ausgesprochener Basedow-Krankheit betreffend, an welcher die Patientin zu Grunde ging, fand ich allerdings 0,40 pCt. Jod. Hier wurde aber, wie schon auf Seite 453 erwähnt, eine Woche lang vor dem Tode täglich 1 g Jodkalium zugeführt. Dieser Fall darf daher nicht mit den übrigen beiden in Analogie gebracht werden. Er zeigt uns, wie beiläufig erwähnt werden mag, dass die Basedow-Struma sich stark mit Jod anreichert, wenn grosse Mengen Jod in den Körper eingeführt werden, dass sich dieselbe also auch in dieser Hinsicht wie die übrigen Strumen verhält.

Wie schon auf Seite 453 erwähnt, enthielten meine untersuchten Basedow-Kräpfe Jod in der gleichen Menge, wie andere Kräpfe, verhielten sich also nicht anders, als gewöhnliche (nicht Basedow) Kräpfe. In dem einen exstirpirten Struma-Lappen fand ich 7,6 mg Jod, in dem anderen 5,4 mg Jod. Ihrem Jodgehalt entsprechend enthielten die Kräpfe Colloid, und zwar ziemliche Mengen davon. Damit stimmen die Befunde vieler Histologen (Greenfield<sup>2</sup>), Renaut<sup>3</sup>), Haemig<sup>4</sup>),

<sup>1)</sup> S. Gley: Présence de l'iode dans le goître exophthalmique. Compte rend. de la société de biolog. 1901. No. 14, p. 399.

<sup>2)</sup> W. S. Greenfield: On some diseases of the thyroid gland. Brit. med. Journ. Dec. 9. 1893 u. Schmidt's Jahrb. 241. p. 137.

<sup>3)</sup> Renaut: Congrès des Aliénistes et neurologistes français. Bordeaux 1895.

<sup>4)</sup> G. Haemig: Anatomische Untersuchungen über Morbus Basedowii Arch. f. klin. Chirurg. 55. Heft 1. (1897).

Mendel<sup>1)</sup>, Reymond<sup>2)</sup>, Putnam<sup>3)</sup>, Gley<sup>4)</sup> u. A. m.) nicht überein, nach welchen der Basedow-Kropf nur sehr wenig, in seiner „reinen“ Form überhaupt kein Colloid enthält. Denn gerade die Struma der an hochgradigem Morbus Basedowii leidenden und schliesslich daran gestorbenen Patientin war sehr reich an Colloid.<sup>5)</sup>

Da ich an der Richtigkeit der Beobachtungen der oben erwähnten Autoren nicht zweifle, so muss man meinen und dieser Autoren Untersuchungen entnehmen, dass der Basedow-Kropf nicht nothwendiger Weise wenig oder gar kein Colloid enthält, dass er vielmehr auch Colloid enthalten kann, mit anderen Worten, dass bei Morbus Basedowii sowohl Colloid-Kräpfe als parenchymatöse Strumen vorkommen.

Die physiologischen Eigenschaften des Basedow-Thyreoglobulins habe ich aus äusseren Gründen nicht feststellen können; es ist aber in Analogie mit den übrigen Befunden nicht anzunehmen, dass demselben nicht die gleiche physiologische Wirksamkeit wie dem Thyreoglobulin aus anderen Kräpfen zu kommt.

Aus dem Umstände, dass langdauernde und übermässige Schilddrüsen-Fütterung niemals Basedow-Krankheit hervorruft, sind wir bis zu einem gewissen Grade berechtigt anzunehmen, dass derselbe nicht einen Hyperthyreoidismus darstellt. Nach den erwähnten physiologischen Befunden wäre von einer Hyperthyreia eher das Gegentheil zu erwarten als Basedow-Symptome. Es entspräche daher eher der Wirklichkeit, wenn wir die Ursachen des Morbus Basedowii, wie das schon Gley<sup>6)</sup> gethan hat, in einer Herabsetzung der Schilddrüsenfunction suchten, wozu uns auch die Ergebnisse der chemischen

<sup>1)</sup> E. Mendel: Zur patholog. Anatomie des Morbus Basedowii. Deutsch. med. Wochenschr. XVIII. 1892.

<sup>2)</sup> E. Reymond: Goître exophthalmique, mort au bout de 15 jours. Bullet. de la société anatom. de Paris. 1893. VIII.

<sup>3)</sup> J. Putnam: Notes on two additional cases of thyroidectomy for Graves diseases. Journ. of med. and ment. diseases 19. 1898.

<sup>4)</sup> E. Gley: The pathogeny of exophthalmic goitre. Brit. med. Journ. Sept. 21. 1901.

<sup>5)</sup> Wie ausdrücklich hervorgehoben werden soll, hatte diese Patientin vor dem Beginn des Morbus Basedowii keine Struma.

<sup>6)</sup> vergl. <sup>4)</sup>.

Untersuchung führten. Eine Hypothyreia stellt aber auch die gewöhnliche Struma dar. Nach dieser Auffassung wäre daher der Basedow-Kropf prinzipiell nicht verschieden vom gewöhnlichen Kropf; und in der That beobachtet man bei vielen, nach Möbius<sup>1)</sup>) sogar bei allen Kröpfen gelegentlich „Basedow-Symptome“ in grösserer oder geringerer Zahl.

Für die Auffassung des Morbus Basedowii als Hypothyreoidismus würden auch die allerdings seltenen Erfolge der Schilddrüsen-Medication und die von vielen Autoren (Walter Edmunds, Lanz u. s. w.) gemachte Beobachtung sprechen, dass nach der operativen Ausschaltung der Schilddrüse, beim acuten Myxoedem, Erscheinungen auftreten, die Aehnlichkeit haben mit denen des Morbus Basedowii. Den von Seiten der Chirurgen hervorgehobenen Erfolgen der Strumectomy bei Basedow-Krankheit, welche mit einem Hypothyreoidismus nicht gut in Einklang zu bringen wären, stehen ebenso viele Misserfolge gegenüber.

Man dürfte gegen unsere Auffassung nicht etwa die oft beobachtete Unwirksamkeit der Schilddrüsen-Medication bei Basedow-Krankheit in's Feld führen, denn die Schilddrüsen-Therapie lässt uns auch bei der acuten thyreopriven Kachexie, der Tetanie, im Stich, und doch wird niemand mehr daran zweifeln, dass die Entfernung der Schilddrüse die Ursache dieser pathologischen Erscheinung ist.

Mit unserer Anschauung liesse sich auch die Zurückführung der Basedow'schen Krankheit auf einen dauernden Erregungszustand des Sympathicus oder auf eine Neurose des Vagus (Herabsetzung seiner Erregbarkeit) in Einklang bringen, doch sind gegen diese Theorie auch Einwände erhoben worden.

Es liesse sich noch Manches für und wider anbringen, doch bewegen wir uns hierbei auf einem noch sehr hypothetischen Boden.

Als gesicherte Thatsache geht aus meinen Untersuchungen hervor, dass die aus Basedow-Kräpfen erhaltenen Thyrooglobulin-Präparate jodärmer sind, als die aus normalen Drüsen. Dadurch

<sup>1)</sup> Möbius: Die Basedow'sche Krankheit. Nothnagels Handbuch d. spec. Pathol. u. Ther. Bd. XXII. II. Theil. S. 8.

wird allerdings nicht mehr Licht auf die Aetiologie des Morbus Basedowii verbreitet, denn auch die Thyreoglobulin-Präparate des gewöhnlichen Colloid-Kropfes weisen denselben vermindernten Jodgehalt auf. Und hat man auch Basedow-Kräpfe gefunden, die ganz colloidfrei, d. h. also, wie wir jetzt annehmen dürfen, jodfrei sind, so stellen diese wiederum Verhältnisse dar, wie wir sie im gewöhnlichen parenchymatösen Kropf treffen, wo es nicht zum Ausbruch der Basedow'schen Krankheit kommt. Die Schlussfolgerungen Gley's<sup>1)</sup>), dass der Schwund des Colloids (als Folge-Erscheinung der Erkrankung der Glandulae parathyreoideae) in ursächlichem Zusammenhang steht mit den Symptomen des Morbus Basedowii, halten somit der Kritik nicht Stand.

Nicht zu verkennen ist, dass es sich beim Basedow-Kropf um qualitative Veränderungen der Secretions-Producte handeln könnte, die durch die bisher üblichen chemischen Untersuchungs-Methoden nicht zum Ausdruck kommen. Dann würde es sich um eine „Dysthyreoidisation“ handeln.

Um dies klarzulegen, ist es vor Allem nothwendig, das Thyreoglobulin des Basedow-Kropfes auf seine physiologische Wirksamkeit zu prüfen. Hier müssen auf dem gegebenen Wege weitere Untersuchungen eingreifen.

Diese Erörterungen sind alle vom Standpunkte der zur Zeit immer noch beliebten thyreogenen Theorie des Morbus Basedowii gemacht worden. Wir dürfen uns aber nicht verhehlen, dass die chemische Forschung, wie wir gesehen haben, eher gegen eine solche Auffassung spricht, indem sie jetzt schon wahrscheinlich macht, dass sich aus dem Basedow-Kropf kein besonderer abnormer Bestandtheil, kein besonderes „Basedow-Gift“ gewinnen lässt, vielmehr nur Stoffe, wie sie im gewöhnlichen Kropf vorkommen.

Durch meine allerdings noch spärlichen Untersuchungen gewinnt die von Virchow<sup>2)</sup> schon vor Jahren ausgesprochene Vermuthung Boden, dass der Kropf bei Morbus Basedowii nichts Specifisches darstelle, sondern blos secundärer Natur sei, und wie die übrigen Symptome der Basedow'schen Krankheit von einer noch unbekannten Ursache herrühre. Dafür spricht ja auch schon der Umstand, dass sich bei manchem Basedow-

<sup>1)</sup> loc. cit.

<sup>2)</sup> R. Virchow: Geschwülste III.