

mögen die Versuche wegen der starken Toxizität des Quecksilbersalzes wenig beweisen. Aber auch an den Därmen der Goldtiere war bei Behandlung mit Schwefelwasserstoffwasser-Alkohol keine Metallaufnahme in die Zellen nachzuweisen. Das beweist nun nicht etwa, dass trotz Lipoidlöslichkeit Quecksilber- und Goldchlorid nicht in die Epithelien der Maus einzudringen vermögen, auch die stark färbenden lipoidlöslichen Farbbasen und ihre Salze bekommt man gewöhnlich nicht unmittelbar im Protoplasma zu sehen, sondern nur, wenn farbstapelnde Granula in der Zelle enthalten sind —; es beweist nur, dass keinesfalls die Lipoidlöslichkeit für sich allein genügt, um die elektive Aufnahme des Eisens zu erklären. Ich halte es für das Wahrscheinlichste, dass sich zur Lipoidlöslichkeit der Plasmahaut des Eisensalzes eine besondere chemische oder physiko-chemische Beziehung zu bestimmten Komponenten im Protoplasma gesellt, und dass dadurch die auffällige Anhäufung des Eisens in den Zellen zustandekommt. Die Verhältnisse lägen dann ganz ähnlich wie bei der anfangs erwähnten Lemnawurzel, bei der die Lipoidlöslichkeit zunächst über die Farbstoffaufnahme entscheidet, und dann die zu anderen Zwecken im Zellsaft anwesende Gerbsäure durch Niederschlagsbildung die Stapelung des einmal eingedrungenen Farbstoffes vornimmt.

Das ist allerdings nur eine Vermutung. Dagegen halte ich es für einen positiven Gewinn, dass nach dem Ergebnis des ersten Teiles dieser Untersuchung die Ursache für die elektive Resorption des Eisens mindestens zu einem Teil aus dem dunklen Gebiet der Zelle in das zugänglichere der Eigenschaften der Eisensalze herauszuverlegen ist, da ja der Zusammenhang der elektiven Resorption mit einer besonderen Adaptation der Zellen an das Bedürfnis des Körpers unwahrscheinlich erschien.

Neuere und neueste Schilddrüsenforschung.

Von Oskar Schulz in Erlangen.

Wer sich mit der Literatur über die Physiologie der Schilddrüse beschäftigt, gewinnt sehr bald die Überzeugung, dass unsere gegenwärtige Kenntnis von den Aufgaben und Leistungen dieses Organs ganz wesentlich der klinischen Medizin zu danken ist. Die Physiologen haben es an eingehenden Experimentaluntersuchungen sicherlich nicht fehlen lassen, sie haben vollständige und unvollständige Thyreoidektomien, Transplantationen der Drüse und andere Operationen in nicht mehr zu überschender Anzahl ausgeführt, sie haben sich die hierhergehörigen anatomischen, histologischen und chemischen Arbeiten zunutze gemacht; aber sie hätten die Lehre von der Schilddrüse in so kurzer Zeit nicht so weit zu fördern vermocht, wenn ihnen nicht die klinischen Erfahrungen über Myxödem und Basedow'sche Krankheit, über Kretinismus und über die

Folgen der Strumektomien zustatten gekommen wären. Andererseits haben die Tierversuche besonders den Chirurgen mancherlei wertvolle Aufschlüsse gebracht und die operative Therapie der Kropfgeschwülste erfolgreich beeinflusst. So darf man ohne Übertreibung vielleicht sagen, dass in den letzten fünfundzwanzig Jahren auf keinem Spezialgebiet experimentelle Physiologie und klinische Medizin so sehr einander angeregt und gefördert haben wie auf dem Gebiet der Schilddrüsenforschung.

Die erste auf die Lebenswichtigkeit der Schilddrüse hinweisende Beobachtung findet sich in der im Jahre 1859 publizierte Arbeit von Moritz Schiff „Über die Zuckerbildung in der Leber und den Einfluss des Nervensystems auf die Erzeugung des Diabetes“. Gewiss fehlt es in den früheren Arbeiten über die Schilddrüse nicht an zuverlässigen und wertvollen Befunden; allein die Schlüsse, die man daraus zog, und die Lehren, die man darauf gründete, erscheinen uns heute im großen und ganzen als phantastische Spekulationen. Erst die von Schiff konstatierte auffällige Tatsache, dass die Totalexstirpation der Schilddrüse bei Hunden oft den Tod der Tiere unter seltsamen Erscheinungen nach sich ziehe, bahnte eine richtigere Würdigung dieses Organs an.

Merkwürdigerweise blieb jene experimentell-physiologische Untersuchung von Schiff eine längere Reihe von Jahren so gut wie unbeachtet, bis spätere klinische Erfahrungen die Aufmerksamkeit darauf zurücklenkten.

Im Jahre 1873 beschrieb William Gull, unter schärferer Präzisierung der charakteristischen Symptome, das in der Folgezeit als Myxödem bezeichnete Leiden zum erstenmal als eine eigene Krankheit. Die Hauptkennzeichen der neuen Krankheitsform sah er in der eigenartigen, von dem gewöhnlichen Ödem verschiedenen Anschwellung der Haut und in dem höchst bemerkenswerten Verfall der geistigen Fähigkeiten, in einer allmählich zunehmenden geistigen Schwäche, die sich sogar bis zu völliger Verblödung steigern konnte. Veränderungen der Schilddrüse, die bei seinen Patienten zweifellos vorgelegen haben, scheinen ihm entgangen zu sein.

Einige Jahre später (1878) hat dann zuerst W. M. Ord auf die pathologischen Veränderungen der Schilddrüse bei der von Gull beschriebenen Krankheit hingewiesen, nachdem ihm bei einem zur Sektion gekommenen Fall die ausgesprochene Atrophie der Drüse aufgefallen war. Ord war es übrigens auch, der der neuen Krankheit mit Rücksicht auf die dabei auftretende schleimige Durchtränkung der Haut den Namen Myxödem gab. Diese Bezeichnung hat bald allgemein Eingang gefunden und den schon früher von Charcot vorgeschlagenen Krankheitsnamen Cachexie pachydermique verdrängt.

Nach der ersten Mitteilung von Ord, der bald noch die Ver-

öffentlichung weiteren kasuistischen Materials folgte, beginnt das Interesse der Ärzte für die mit der Atrophie der Schilddrüse in Zusammenhang stehenden krankhaften Zustände zu wachsen. Aber erst die in den Jahren 1882 und 1883 publizierten Arbeiten der Chirurgen Kocher und Reverdin bringen die Schilddrüsenfrage vollends in Fluss. Das Thema, mit dem sich bis dahin nur vereinzelte Forscher beschäftigt hatten, wird fast mit einem Schlage „aktuell“, und die Literatur darüber schwillt in kurzer Zeit derart an, dass es Mühe kostet, ihr zu folgen. Es ist eher zu niedrig als zu hoch gegriffen, wenn man die Zahl der hier in Betracht kommenden Publikationen aus den Jahren 1880—1900 auf etwa 1000 veranschlagt. Unter diesen Umständen gestaltet sich gegenwärtig für jeden, der sich mit der Schilddrüsenfrage beschäftigt, die kritische Verwertung des vorliegenden literarischen Materials zu einer recht mühevollen Aufgabe, und es ist nur zu begreiflich, dass die meisten neueren Untersuchungen, auch wenn sie nur eine enger umgrenzte Detailfrage behandeln, von vornherein auf Vollständigkeit in den Literaturangaben verzichten.

Kocher und Reverdin hatten, unabhängig voneinander, bei Menschen, denen die Schilddrüse wegen kropfiger Entartung total exstirpiert worden war, auch nach völlig ungestörter Verheilung der Operationswunde schwere allgemeine Störungen eintreten sehen. Diese Störungen stimmten so sehr mit dem Bilde des Myxödems überein, dass Reverdin die Bezeichnung *postoperatives Myxödem* dafür wählte. Für Kocher stand bei seinen Patienten der allgemeine körperliche und geistige Verfall im Vordergrund, er nannte daher den durch die Operation hervorgerufenen krankhaften Zustand *strumipriva Kachexie*. Beide Bezeichnungen kommen auf dasselbe hinaus, beide enthalten die gleiche Entdeckung. Was Schiff fünfundzwanzig Jahre zuvor für den Hund festgestellt hatte, galt nach Reverdin und nach Kocher auch für den Menschen. Kein Zweifel, dass die beiden Schweizer Chirurgen die ersten gewesen sind, die auch für den Menschen den ätiologischen Zusammenhang von Thyreoidektomie und den in kürzerer oder längerer Frist ihr folgenden sehr bedrohlichen Krankheitserscheinungen mit voller Überzeugung verfochten haben. Der Wert dieser für die Pathologie des Menschen grundlegenden Entdeckung wird weder dadurch geschmälert, dass ihre Richtigkeit erst durch weitere Forschungen in den folgenden Jahren völlig sicher erwiesen werden musste, noch dadurch, dass gelegentlich auch schon früher von einzelnen Ärzten allerlei üble Symptome und schwere andauernde Schädigungen im Gefolge von Kropfoperationen gesehen und beschrieben worden waren. Im Bereiche der Lebensvorgänge, der normalen wie der pathologischen, ist es mit der bloßen Konstatierung einer noch nicht bekannten Tatsache nicht immer getan, mag auch die Tat-

sache später einmal eine noch so große Bedeutung gewinnen. Nicht gar so selten ist die höher einzuschätzende Leistung, die wissenschaftliche Hauptarbeit vielmehr die richtige Einreihung der neuen Beobachtung in den vorhandenen Wissensbestand, ihre logische Verknüpfung mit schon bekannten und gedeuteten Tatsachen und anerkannten Lehrsätzen, ist das, was man gewöhnlich die „Erklärung“ einer Tatsache nennt. Gerade in der gesamten Biologie und wissenschaftlichen Medizin ist es Regel und sollte es Regel bleiben: Nicht wer etwas Neues sieht, wird dadurch schon zum Entdecker, sondern der erst, der zu seinem Funde selbst Stellung zu nehmen vermag. Für die Richtigkeit dieser Unterscheidung finden wir in der Geschichte der speziellen Pathologie des Menschen eine Reihe guter Beispiele. Noch immer bieten die wechsellvollen Krankheitsbilder dem beobachtenden Arzt neue Züge. Sehen wird sie mancher, aber sie sehen und neue Erkenntnis daraus schöpfen wird nur der, dem aus der Wiederkehr zusammengehöriger Merkmale eine Gesetzmäßigkeit entgegentritt. Wie bedeutungsvoll gerade in der klinischen Pathologie der Unterschied zwischen „sehen“ und „sehen“ ist, das hat vor mehr als zehn Jahren einmal A. v. Strümpell¹⁾ in einer Sitzung der Erlanger physikalisch-medizinischen Sozietät mit voller Anschaulichkeit geschildert. In seiner Gedächtnisrede auf J. M. Charcot wurde er der eigenartigen Begabung des ausgezeichneten Pariser Klinikers und Neuropathologen dadurch gerecht, dass er ihn als einen wahren Seher schilderte. Charcot's Scherauge erkannte in Symptomen, die wegen ihres auffallenden Charakters schon oft von Ärzten beobachtet und studiert worden waren, die Merkmale eines spezifischen Krankheitsprozesses. Wo andere vor ihm nur einen verwirrenden Komplex krankhafter Störungen des Nervensystems gesehen hatten, sah Charcot synthetisch die Typen zusammengehöriger Krankheitserscheinungen. Und so wurde er, weil sein Scharfblick über die bloße Beobachtung hinaus vor anderen auch die die Erscheinungen verknüpfenden Fäden sah, zum Schöpfer neuer Krankheitsbilder, zum wirklichen Entdecker. Wie weit er sich dabei auf übernommene Erfahrungen und wie weit auf eigene Feststellungen stützte, kommt hier für uns nicht in Betracht: die Größe seiner wissenschaftlichen Entdeckungen beruht auf einer genialen Synthese des gesamten gegebenen tatsächlichen Materials, oder besser, jede seiner Entdeckungen ist nichts anderes als eine solche Synthese.

Mit diesem breiter ausgeführten Beispiel aus einem anderen Forschungsgebiet wollte ich darlegen, wie meiner Meinung nach die wichtigsten Arbeiten über die Physiologie und Pathologie der Schilddrüse zu beurteilen sind. Natürlich hat es auch vor Kocher

1) Sitzungsber. der phys.-med. Sozietät in Erlangen 26 (1894), 1 ff.

und Reverdin eine Fülle sicherer und wertvoller Erfahrungen über Kropf und Kropfoperationen, über Kretinismus und Hypothyreoidismus gegeben, es wäre ja zu verwundern, wenn es bei der Häufigkeit der Schilddrüsenkrankungen und -bildungsanomalien anders wäre. Allein vor Kocher und Reverdin hat doch niemand die fundamentale Bedeutung der Schilddrüse auch für den Menschen erkannt! Die Schaffung der neuen Krankheitstypen der strumipriven Kachexie und des postoperativen Myxödems waren zweifellos bahnbrechende Entdeckungen. Sie ermöglichten mit einem Male ein großes Gebiet ätiologisch dunkler Erscheinungen von einem Gesichtspunkte aus zu betrachten und haben fortwirkend die klinische und die experimentell-physiologische Forschung in einer geradezu erstaunlichen Weise zu weiteren Untersuchungen angeregt. Wenn wir heute so weit sind, zu sagen: Der Schilddrüsenapparat ist auch für den Menschen schlechthin lebenswichtig, so ist diese Erkenntnis in letzter Linie nur der Ausfluss jener Entdeckungen.

Sehr bald nach der Veröffentlichung der Arbeiten von Reverdin und von Kocher setzt bei Chirurgen und Physiologen eine lebhaftere Beteiligung an der Schilddrüsenforschung ein. Ein flüchtiger Blick auf die einschlägige Literatur lässt schon vermuten, dass sich hier die Wirkung eines mächtigen Impulses geltend macht. Die Kurve der literarischen Produktion schnellt augenfällig in die Höhe. Schon das Jahr 1884 bringt eine ganze Reihe von Mitteilungen, die meisten von Chirurgen, eine von einem Physiologen, und zwar von M. Schiff. Es erscheint fast selbstverständlich, dass gerade Schiff die neuen klinischen Erfahrungen unverzüglich aufgriff. Waren sie doch eine Bestätigung dessen, was er schon bei seinen Tierversuchen aus den fünfziger Jahren gesehen hatte. Er nahm jetzt diese früheren Versuche an Hunden und Katzen wieder auf, vervollkommnete sie, besonders auch in der Operationstechnik, und dehnte sie auf Kaninchen und Ratten aus. Außer Thyreoidektomien nahm er auch Transplantationen der Schilddrüse in die Bauchhöhle vor, um zu zeigen, dass die Funktion der Drüse nicht etwa mit irgendwelchen anatomischen Beziehungen zu den übrigen Gebilden der Halsregion in Zusammenhang stände. Die sogenannte Regulationstheorie, die übrigens durch die Schiff'schen Versuche noch keineswegs abgetan wurde, behauptete ja, die Schilddrüse sei als Schutzventil in den das Gehirn versorgenden Blutstrom eingeschaltet.

Im großen und ganzen konnte Schiff in seinen neuen Versuchsreihen nur die Ergebnisse seiner früheren Untersuchung bestätigen. Hunde und Katzen gingen nach totaler Thyreoidektomie unter Krämpfen oder anderen schweren Symptomen von seiten des Nervensystems unfehlbar zugrunde; Kaninchen und Ratten ließen

dagegen meistens keine bedrohlichen Nachwirkungen der gleichen Operation erkennen.

An Nagern hatte Schiff früher keine Versuche angestellt. Jetzt konstatierte er die wichtige Tatsache, dass die Thyreoidea für Nager durchaus nicht dieselbe physiologische Bedeutung besitze wie für Karnivoren.

Die Mitteilungen der Chirurgen aus dem Jahre 1884 stimmen zum Teil mit Schiff überein, zum Teil weichen sie erheblich von ihm und voneinander ab. Besonders hervorzuheben ist, dass P. Bruns gegen die Zulässigkeit der totalen Entfernung der Schilddrüse beim Menschen Stellung nahm. Er bezeichnete diesen Eingriff als physiologisch unzulässig, da die postoperative Kachexie sicherlich durch den Ausfall einer spezifischen Funktion der Schilddrüse bedingt sei. In den übrigen Arbeiten finden wir recht widerspruchsvolle Angaben. Aber diese Widersprüche in den tatsächlichen Befunden und die Differenzen in den Schlussfolgerungen regen zu immer neuen Nachprüfungen der strittigen Punkte an. Zu den schon behandelten Einzelfragen treten neue, und mit den neuen Fragen treten wiederum neue Widersprüche in den Lösungen auf. Bei dem großen Interesse, das eine wissenschaftlich wohl begründete Therapie der Kropfgeschwülste und der thyreogenen Krankheiten überhaupt beanspruchen darf, können diese Kontroversen gar nicht unfruchtbar bleiben. Von allen Seiten finden die aufgeworfenen Fragen eifrigste Bearbeitung. Klinische, experimentelle, histologische, vergleichend-anatomische Untersuchungen über die Schilddrüse und ihre physiologischen Aufgaben gewinnen in der Literatur immer breiteren Raum: so wird die Schilddrüse in kurzer Zeit ein im besten Sinne modernes, viel bearbeitetes Forschungsobjekt.

Das ist, in kurzer Darstellung, der Entwicklungsgang der Schilddrüsenforschung bis zu dem Punkt, wo sie aus ihrem engeren Rahmen heraustrat und das Interesse der Gesamtmedizin in Anspruch nahm. Die Physiologie darf sich das Verdienst zusprechen, nicht an letzter Stelle diese Entwicklung gefördert zu haben: ein Physiologe war es, der zuerst auf die Lebenswichtigkeit der Schilddrüse hinwies. Fand auch die erste Arbeit von Schiff nicht gleich die ihr gebührende Beachtung, so haben seine beiden Mitteilungen aus dem Jahre 1884 um so nachhaltiger zu weiteren experimentell-physiologischen Untersuchungen über die Schilddrüse angeregt.

Die Bevorzugung der Schilddrüsenforschung hat etwa zwanzig Jahre angehalten. Was in dieser Zeit geleistet worden ist, will ich hier nicht schildern. Alles in allem genommen, hat unsere anatomische und physiologische Kenntnis der Schilddrüse außerordentliche Fortschritte gemacht, und diese Fortschritte sind in der praktischen Medizin segensreich zur Geltung gekommen. Die Therapie der

Schilddrüsentumoren, der Basedow'schen Krankheit, des Myxödems und des infantilen Kretinismus kann Erfolge aufweisen, an die früher kein Arzt denken konnte, und die nur durch ausgiebige experimentelle Vorarbeit ermöglicht wurden. Wieder einmal hat sich die Vivisektion als ein unersetzlicher Wegweiser zu wahrhaft förderlicher Erkenntnis und zugleich zu rettenden Heilmethoden bewährt. Angesichts der hier vorliegenden engen Verknüpfung von wissenschaftlichem vivisektorischem Experiment und praktischer Heilkunde drängt sich uns — ungerufen — der Gedanke an den noch immer nicht zur Ruhe kommenden blinden Ansturm gegen den Tierversuch auf. Wer hier den wahrhaft humanen Geist, der die Tierversuche diktierte, begreifen will, kann es; medizinische Fachbildung gehört nicht dazu. Eine ganze Gruppe schwerer, hoffnungsloser Krankheiten wird durch das Tierexperiment ätiologisch aufgeklärt und damit eine Epoche neuer Heilerfolge eingeleitet: man sollte meinen, kein unbefangener Laie könne sich gegen die deutliche Sprache dieser Tatsachen verschließen. Aber freilich, die unbefangenen sind es ja nicht, die die physiologische Methode agitatorisch bekämpfen.

Seit einigen Jahren ist augenscheinlich die Vorliebe für Experimentaluntersuchungen über die Schilddrüse zurückgegangen. Ich glaube, nicht zum Schaden der Sache. Die Kritik ist mit den vorliegenden Ergebnissen experimenteller Arbeiten noch keineswegs im reinen, und mit kurzdauernden Versuchsreihen, wie sie in den achtziger und neunziger Jahren in so großer Zahl ausgeführt wurden, ließe sich jetzt nicht mehr viel erreichen. Ich habe schon früher¹⁾ darauf hingewiesen, dass die Beobachtungen an thyreoidektomierten, zunächst von Tetanie verschont bleibenden Tieren viele Monate lang fortgesetzt werden müssen. Die Lebenswichtigkeit des gesamten Schilddrüsenapparates für den Menschen und für Hund und Katze bedarf zwar keines neuen Beweises mehr, wohl aber haben wir uns noch damit zu beschäftigen, was denn die einzelnen anatomisch gesonderten Teile dieses Apparats zu leisten vermögen. Hat Erdheim²⁾ recht, wenn er behauptet, auch beim Menschen sei, wie bei der Ratte, die Tetanie nur durch den Verlust der Epithelkörperchen bedingt, und wenn er verlangt, die Bezeichnung *Tetania strumipriva* sei durch *Tetania parathyreopriva* zu ersetzen? Kurzerhand lassen sich solche Fragen nicht entscheiden. Nicht allein dass die Beobachtung jedes Falles möglichst lange auszudehnen ist, auch die Operationstechnik muss subtiler sein und jede Sektion muss minutiös ausgeführt werden. Bei der Operation subtile anatomische Abgrenzung dessen, was man exstirpieren will, bei der

1) Sitzungsber. d. phys.-med. Sozietät in Erlangen 32 (1900), 39.

2) Münch. med. Wochenschr. 1906, 1282.

Sektion minutiöse Absuchung der Halsregion bis hinauf über das Zungenbein¹⁾ und hinunter bis zur Brustapertur, ferner in der Brusthöhle²⁾ Absuchung des mediastinalen Bindegewebes und der großen Gefäße, besonders der Aorta bis zum Herzen und auch noch innerhalb des Herzbeutels, und Entnahme aller irgendwie verdächtig erscheinenden Knötchen zur histologischen Untersuchung: das ist alles ganz unerlässlich bei Versuchen, aus denen man sichere Schlüsse ziehen will. Ich habe wiederholt bei den Sektionen, auf die es mir ankam, die Hilfe eines Anatomen in Anspruch genommen und habe es mehr als einmal erfahren, dass vier Augen, besonders wenn zwei „anatomische“ darunter waren, mehr sehen und finden als zwei. Dass auch bei der sorgfältigsten Sektion noch etwas übersehen werden kann, ist natürlich zuzugeben. Theoretisch ist das Verfahren von Erdheim dem makroskopischen Absuchen der zu berücksichtigenden Regionen gewiss überlegen. Erdheim hat bei seinen Versuchstieren (Ratten) die erforderliche anatomische Kontrolle über die von ihm ausgeführten Operationen in der Weise geübt, dass er nach Schluss jedes Versuches die Halsorgane in komplette Schnittserien zerlegte. Auch beim Menschen — mehrere Fälle von partieller Strumektomie, die einer typischen Tetanie erlagen, gaben Anlass zu genauer anatomischer Nachuntersuchung der Halsregion — hat er dies Verfahren angewendet; die Halsorgane lieferten in einem Fall eine komplette Serie von über 10000 Schnitten. Das ist sehr mühevoll und vielleicht nicht in jedem Fall praktisch durchführbar. Wo es aber durchführbar ist, ermöglicht es wohl die sicherste Kontrolle über die etwa noch vorhandenen bzw. bei der Operation absichtlich oder unabsichtlich zurückgelassenen Teile des Schilddrüsenapparates. Diese Zerlegung des ganzen zu prüfenden Organkomplexes in lückenlose Schnittserien erinnert an die anatomische Kontrolle der sogenannten Totalexstirpation des Pankreas. Auch da bleibt, wie Pflüger's strenge Kritik in seinen Untersuchungen über den Pankreasdiabetes dargelegt hat, nichts anderes übrig, als Duodenum und Mesenterium in Schnittserien zu zerlegen und durch die mikroskopische Untersuchung der Schnitte zu konstatieren, ob das Pankreas wirklich restlos exstirpiert worden ist oder nicht.

Die in dem ersten Jahrzehnt der modernen Schilddrüsenforschung dominierende Operation, die Entfernung der leicht auffindbaren und gut abgegrenzten Thyreoidea, hat mehr und mehr spezialisierteren Eingriffen Platz gemacht. Epithelkörperchen und

1) Über das Vorkommen von akzessorischen Schilddrüsen in der Zunge selbst habe ich keine Erfahrung, halte aber die Untersuchung der Zunge von der Basis bis zum Foramen caecum in allen zweifelhaften Fällen für geboten.

2) Erdheim hat, wie das Ref. über seine Arbeit angibt, in der Thymus des Kaninchens zahlreiche — bis 32 — akzessorische Epithelkörperchen gefunden.

akzessorische Schilddrüsen sind es, um die es sich jetzt bei der Mehrzahl der operativen Tierversuche handelt. In der Regel steht nicht mehr die Lebenswichtigkeit der Thyreoidea in Frage, sondern die Rolle der Nebenapparate, besonders ihre Fähigkeit, gegebenenfalls zu proliferieren und als Ersatz für die Hauptdrüse einzutreten. Aber die operativen Versuche beherrschen das ganze Gebiet überhaupt nicht mehr allein. Neben ihnen ist ein ganz anderes Untersuchungsverfahren zur Geltung gekommen, das ist die Untersuchung derjenigen Substanzen und Präparate, mit denen die thyreogenen Krankheiten und Entwicklungsstörungen und die schlimmen Folgen mancher Kropfoperationen bekämpft werden können.

Der Gedanke, für den Ausfall der Schilddrüse Ersatz zu schaffen und dadurch den bedrohlichen thyreopriven Erscheinungen vorzubeugen, findet sich schon bei Schiff. Seine Transplantationsversuche (1884) sind die erste Ausführung dieses Gedankens. Kleineren thyreoidektomierten Hunden brachte er unter strenger Aseptik die frisch entnommene Schilddrüse größerer Hunde in die Bauchhöhle, und es gelang ihm dadurch in der Tat, die Tiere längere Zeit am Leben zu erhalten. Dieser Erfolg trug einige Jahre später dazu bei, dass H. Bircher (1889) das Verfahren auch beim Menschen anwendete, und zwar, indem er zu Heilzwecken bei einer Myxödemkranken eine frisch exstirpierte menschliche Schilddrüse in die Bauchhöhle implantierte. Auch dieser Versuch hatte einen zweifellosen, freilich nur vorübergehenden Erfolg. Als dann noch V. Horsley (1890) dafür eintrat, bei Myxödemkranken nicht die Schilddrüse vom Menschen, sondern die vom Schaf oder Affen einzupflanzen, war dieser Art von Organtherapie der Weg gebahnt. Da die Ausführung des Verfahrens aber selbst in einer chirurgischen Klinik noch auf Schwierigkeiten und Bedenken stoßen kann, so ist seine Anwendung doch immer nur eine beschränkte geblieben. Einen wesentlichen Fortschritt bedeutete es, als von G. R. Murray der Übergang von der Organ- zur Organsafttherapie gefunden wurde. Dasselbe, was bei Myxödem die subkutan oder intraperitonäal implantierte Schilddrüse leistete, das leistete, wie Murray zeigte, auch die Injektion von Schilddrüsenextrakt. Kalb- oder Hammelschilddrüsen, frisch unter allen erforderlichen Kautelen entnommen, zerquetscht, zerrieben und mit Karbolglyzerin extrahiert, lieferten ein Extrakt, das sich in der Therapie des Myxödems ausgezeichnet wirksam erwies. Freilich, ein Übelstand war dabei, das waren die Nebenwirkungen der subkutanen Applikation. In nicht ganz wenigen Fällen wurden an den Injektionsstellen allerlei unwillkommene lokale Entzündungen hervorgerufen. Die Anwendung des Murray'schen Extraktes war also zum mindesten doch nicht ganz einwandfrei, und da man nicht jedesmal vor dem Gebrauch erst durch Vorversuche seine Reinheit feststellen konnte, so suchte man von neuem

nach einer ganz gefahrlosen Art der Einverleibung von Schilddrüse oder Schilddrüsenextrakt. Man suchte — und fand, was scheinbar am nächsten lag, zuletzt: die Einverleibung per os, sei es nun der frischen Drüsensubstanz, sei es irgendwelcher Extrakte oder Trockenpräparate der Drüse. Im Jahre 1892 sind die ersten erfolgreichen Versuche mit frischer Schilddrüse vom Schaf, die mit der Nahrung gereicht wurde, bei Myxödemkranken gemacht worden, und seitdem hat sich sowohl beim physiologischen Experiment wie bei der klinischen Krankenbehandlung die Einführung der verschiedenartigsten Schilddrüsenpräparate vom Munde aus als ein nahezu gefahrloses und durchaus wirksames Verfahren je länger je mehr bewährt. Dass man nicht früher schon zu diesem bequemen Modus gegriffen hatte, lag an dem Bedenken, das die chemischen Vorgänge bei der Verdauung und Resorption einflößten. Mutmaßlich war das wirksame Prinzip der Schilddrüse ein recht labiler Körper, der den lebhaften Reaktionen im Magen-Darmkanal nicht ausgesetzt werden durfte. Dieses Bedenken nun hat sich als unbegründet erwiesen, die wirksamste, chemisch bedeutungsvollste Substanz der Schilddrüse ist sogar relativ beständig.

Hatte schon Murray gezeigt, dass mit einem passenden Extraktionsmittel (Glyzerin) ein therapeutisch brauchbares Drüsenextrakt aus dem Organ gewonnen werden kann, so wurde nunmehr, nach dem günstigen Ausfall der Fütterungsversuche, eine ganze Reihe von neuen Präparaten für die Darreichung per os dargestellt. Diese Präparate waren teils nichts anderes als getrocknete und gepulverte Drüsensubstanz, teils waren es flüssige Extrakte, teils aus den Extrakten niedergeschlagene und getrocknete Fällungen. Die letzte Form, die für den praktischen Gebrauch sehr bequem ist, hat sich wohl am meisten eingebürgert, zu ihr gehören auch die bekannten Präparate Thyraden und Thyroidin. Das Thyraden, dessen spezifische Wirkungen ich seit einigen Jahren bei thyreoidektomierten Hunden verwerte und verfolge, wird aus Schweineschilddrüsen gewonnen: die Drüsen werden bei gewöhnlicher Temperatur mit physiologischer Kochsalzlösung extrahiert, die in Lösung gegangenen Substanzen werden wieder abgeschieden, getrocknet und mit Hilfe eines indifferenten Zusatzes in Tablettenform gebracht. Die Dosierung wird dabei so gewählt, dass eine Tablette 0,3 g frischer Schilddrüse entspricht. Ich habe über die Wirkung des Thyradens bei der Bekämpfung thyreopriver Erscheinungen einige Erfahrungen gesammelt, die an anderer Stelle mitgeteilt werden sollen, hier will ich nur bemerken, dass mir die Tabletten wiederholt gute Dienste gegen die stürmischen Tetanieanfalle bei entdrüsten Hunden geleistet haben.

Alle diese mehr oder minder bewährten festen und flüssigen Schilddrüsenpräparate schienen das Feld räumen zu müssen, als

E. Baumann das konstante Vorkommen von Jod¹⁾ in der Schilddrüse entdeckte und die Jodsubstanz in Gestalt des sogenannten Jodothyrens fast in der Reinheit eines einheitlichen chemischen Individuums isolierte. Wie mit einem Schlage erschien durch diese glänzende Entdeckung die ganze Schilddrüsenfrage gelöst. Jetzt hatte man endlich das gesuchte wirksame Prinzip in Händen, jetzt brauchte man keine undefinierbaren Extrakte und kein Haschee von frischen Drüsen mehr, jetzt dosierte man einfach Jodothyren und hatte damit die Herrschaft über Tetanie, Myxödem und Kretinismus gewonnen. Leider erfüllten sich alle diese Erwartungen nur zum Teil. Baumann²⁾ selbst hat, gestützt auf die in Gemeinschaft mit Goldmann ausgeführten Versuche, noch geglaubt, das Jodothyren sei imstande, die Funktion der fehlenden Schilddrüse zu ersetzen. Dem ist aber nicht so. Schon Gottlieb³⁾ war durch experimentelle Prüfung der Frage zu dem Schluss gekommen, das Jodothyren allein könne thyreoidektomierte Tiere nicht am Leben erhalten, wohl aber sei dies durch Schilddrüsenextrakte, z. B. durch Thyraden, das nichts anderes sei als die Trockensubstanz eines Extraktes, möglich. Dann aber hat H. Stabel⁴⁾ in lang ausgedehnten Versuchsreihen sowohl das Jodothyren wie das Thyraden sehr gründlich auf die Fähigkeit, thyreoidektomierte Hunde vor tödlicher Tetanie zu schützen, untersucht. Von seinen Resultaten, die auch heute noch im wesentlichen zu Recht bestehen, hebe ich die bezeichnenden Sätze heraus: Er findet, „dass die Folgeerscheinungen nach totaler Schilddrüsenexstirpation bei Hunden auch durch große und dauernde Gaben von Jodothyren nicht mit Sicherheit aufgehoben werden können“; ferner, im Gegensatz zu Gottlieb, „dass auch das Thyraden nicht imstande ist, schilddrüsenlose Hunde dauernd am Leben zu erhalten“. Aus den Schlussbemerkungen entnehme ich noch folgendes: „Die therapeutische Verwertbarkeit beider Mittel am Menschen wird von ihren negativen Erfolgen bei thyreoidektomierten Hunden in keiner Weise berührt.“ Gegen diese Sätze ist nichts einzuwenden. Vom Thyraden kann ich aus eigener Erfahrung bestätigen, dass es trotz auffallend günstiger Beeinflussung der akuten Anfälle bei keinem einzigen Hund den Ausgang der Tetanie abwenden konnte. Soweit ich die einschlägigen Untersuchungen aus den letzten acht Jahren übersehe, kommen sie alle darin überein, dass Jodothyren und Thyraden den Verlust der Schilddrüse nicht zu ersetzen vermögen, dass aber beide Präparate den Stoffwechsel recht erheblich zu beeinflussen imstande sind. Die Mehrzahl dieser Untersuchungen beschäftigt sich mit dem Jodothyren, was bei dem

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie 21, 319. 1895/96.

2) Münch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 47, S. 1157.

3) Deutsch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 17, S. 271.

4) Berlin. klin. Wochenschr. 1897, S. 747 ff.

großen Interesse, das gerade diesem Präparat gebührt, selbstverständlich ist.

Die guten Erfahrungen, die ich so oft mit dem Thyraden bei der therapeutischen Verwendung der Tabletten machen konnte, haben mir schon wiederholt den Gedanken nahegelegt, die Einwirkung des Präparates auf den Stoffwechsel analytisch zu verfolgen. Dabei sollten, wenn möglich, seine Wirkungen auf den normalen und auf den thyreoidektomierten Hund miteinander verglichen werden. Solange es mir aber nicht gelang, entdrüste Hunde einige Monate wenigstens in nahezu normaler Verfassung zu erhalten, hatte ich keine Garantie für die ungestörte Durchführung eines längeren Stoffwechselfersuches. Es ist mir nun endlich geglückt, unter den von mir operierten Hunden einige anzutreffen, die der akuten Tetanie und chronischen Kachexie widerstanden. Ob bei diesem Erfolg das Alter der Tiere zur Zeit der Operation und ferner die Pflege nach der Operation eine Rolle spielen, will ich hier nicht erörtern. Ich könnte mir leicht einreden, den so gewollten Erfolg auch wirklich planmäßig erreicht zu haben, während doch vielleicht nur ein günstiger oder sogar irreleitender Zufall im Spiel ist. Erst wenn es gelungen sein wird, in einer größeren Anzahl von Fällen immer wieder oder mindestens mit einiger Sicherheit das gleiche Resultat zu erzielen, wird von einem planmäßigen Verfahren zu sprechen sein. Für jetzt begnüge ich mich mit der tatsächlichen Angabe, dass ich über vier thyreoidektomierte Hunde verfüge, von denen drei so munter sind wie normale Hunde, während einer ein Kretin leichten Grades ist. Die Hunde stammen von einem im Erlanger physiologischen Institut gehaltenen Elternpaar, und zwar von einem Dachshund und einer Spitzhündin, sind im Juli 1904 geboren und im Oktober 1904 von mir operiert. Typische sogenannte Totalexstirpation der Schilddrüse. Wundheilung ohne jede Störung. Operiert wurden in kurzen Intervallen sechs Hunde von einem Wurf, davon sind zwei den Folgen der Operation erlegen. Von den übrigen haben drei wohl hier und da thyreoprive Erscheinungen gezeigt, sind aber immer, unterstützt durch Thyraden, darüber hinweggekommen. Einer, wie schon erwähnt, ist ein Kretin, jedoch ohne die geringsten Zeichen chronischer thyreopriver Kachexie (struppiges Fell, Haarausfall u. a.); die vegetativen Funktionen lassen keine größeren Störungen erkennen; er ist auch begattet worden, wurde aber nicht trächtig. Sein Kretinismus ist nicht etwa kongenital; der Hund war zur Zeit der Operation elf Wochen alt und unterschied sich von den übrigen fünf durchaus nicht durch Mangel an Munterkeit und Intelligenz. Diese vier entdrüsten Hunde, bei denen die Thyreoidektomie vor $1\frac{1}{2}$ Jahren ausgeführt worden war, und die jetzt seit Monaten frei von postoperativen Anfällen geblieben waren, sollten zu ihrem Futter

eine Beigabe von Thyraden erhalten, und es sollte in einer acht- bis zehntägigen Thyradenperiode die Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung genau ermittelt und mit der entsprechenden Ausscheidung während einer thyradenfreien Periode verglichen werden. Die Methodik der ganzen Untersuchung war gegeben, es war dieselbe wie die eines länger ausgedehnten quantitativen Stoffwechselversuchs. Jeder Hund musste mit einem Futter, das er voraussichtlich 3—4 Wochen immer gleichmäßig und vollständig nehmen würde, auf Stoffwechselgleichgewicht gebracht werden. Dann war in einer abgegrenzten Vorperiode fortlaufend die Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung festzustellen und in der anschließenden abgegrenzten Thyradenperiode wie in der hierauf folgenden Nachperiode ebenso zu verfahren. Da ein Teil der Versuche während des Winters ausgeführt wurde, so war noch darauf zu achten, dass größere Temperaturschwankungen in dem Raum, wo die Käfige standen, nicht vorkamen.

Die Versuche sind in der Zeit von Mitte Februar bis Mitte Mai dieses Jahres durchgeführt worden, und zwar an sechs Hunden. Um einen Vergleich zu gewinnen, nahm ich zu den vier thyreoidektomierten noch zwei normale Hunde hinzu. Es standen immer zwei Hunde gleichzeitig unter Stoffwechselkontrolle; nur für wenige Tage habe ich es einmal mit dreien versucht, war aber dann nicht mehr imstande, die notwendigen Analysen zu bewältigen. Da jeder Hund schon vor der Vorperiode einige Tage im Isolierkäfig gehalten wurde und bei jedem die drei Perioden zusammen rund drei Wochen dauerten, so konnte ich in einem Monat zwei Versuche abschließen.

Das Futter war entweder nur Milch oder ein Brei von Hundekuchen und Milch. Die reine Milchnahrung hat, wenn sie längere Zeit beibehalten werden soll, etwas Missliches; der Kot wird oft piarrhoisch, was natürlich allerlei Störungen für die Analysen mit sich bringt. Ich musste diese Futterform trotzdem in dem einen Fall, wo sie solche Störungen verursachte, beibehalten, weil der Hund bei gemischtem Futter seine Ration nicht immer vollständig verzehrte.

Auf die Details der Analysen gehe ich nicht näher ein. Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl, die Phosphorsäure durch Titration mit Uranlösung bestimmt. Alle Analysen sind doppelt oder, wenn die gefundenen Werte stärker differierten, dreifach ausgeführt.

Bis auf die angedeuteten, aus der Milchnahrung resultierenden Störungen bei einem Hunde verliefen alle sechs Versuche glatt. Die Hunde waren immer munter und ließen keinerlei Abweichung von ihrem sonstigen Verhalten erkennen. Es ist ja daran zu denken, dass ein Schilddrüsenpräparat, dem zweifellos eine nicht untergeordnete Wirkung auf den Gesamtorganismus zukommt, auch einen

sichtbar zutage tretenden Einfluss auf das Nervensystem ausüben könnte. Ich habe aber vorläufig nichts davon gesehen.

Das Thyraden, das bei allen Versuchen zur Verwendung kam, ist das bekannte, in Tablettenform gebrachte Extractum thyreoideae Haaf. Die chemische Fabrik von Knoll & Co. in Ludwigshafen hat mir eine größere Quantität davon zur Verfügung gestellt, und ich kann nicht unterlassen, auch an dieser Stelle der Firma für die bereitwillige Überlassung des Präparats verbindlichst zu danken. — Die Tabletten, 6—9 Stück auf jede Futterration während der Thyradenperiode, wurden im Mörser zerrieben und als Pulver mit dem Futter verrührt. Die tägliche Dosis entsprach also (1 Tablette = 0,3 g frischer Drüsensubstanz) einer Einverleibung von 1,8—2,7 g frischer Schilddrüse.

1. Dachshund, normal, schied aus

| bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von | in der | täglich | |
|--|-------------------------|------------|---------------|
| | | Stickstoff | Phosphorsäure |
| 12600 g | 9tägig. Vorperiode | 8,076 g | 2,474 g |
| 11870 „ | 9tägig. Thyradenperiode | 7,260 „ | 2,003 „ |
| 11780 „ | 7tägig. Nachperiode | 6,944 „ | 2,068 „ |

2. Spitzbastard, thyreoidektomiert, schied aus

| bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von | in der | täglich | |
|--|--------------------------|------------|---------------|
| | | Stickstoff | Phosphorsäure |
| 4790 g | 9tägig. Vorperiode | 2,851 g | 0,752 g |
| 4840 „ | 11tägig. Thyradenperiode | 3,088 „ | 0,900 „ |
| 5145 „ | 8tägig. Nachperiode | 2,716 „ | 0,828 „ |

3. Spitzbastard, thyreoidektomiert, Kretin, schied aus

| bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von | in der | täglich | |
|--|-------------------------|------------|---------------|
| | | Stickstoff | Phosphorsäure |
| 4730 g | 9tägig. Vorperiode | 2,080 g | 0,478 g |
| 4360 „ | 8tägig. Thyradenperiode | 2,714 „ | 0,513 „ |
| 4040 „ | 7tägig. Nachperiode | 2,548 „ | 0,628 „ |

Von einer Darlegung des Verlaufes der einzelnen Versuche an der Hand des analytischen Materials muss hier abgesehen werden. Ich habe nur, um das Endresultat zu kennzeichnen, von drei Versuchen die Durchschnittswerte für die tägliche Stickstoff- und Phos-

phorsäureausscheidung zusammengestellt. Aus den wenigen Zahlen in den drei vorhergehenden kleinen Tabellen lässt sich ohne Mühe ersehen, welcher Art die Wirkung des Thyradens gewesen ist.

In diesen Zahlen tritt unzweideutig die Erhöhung der Stickstoffausscheidung bei den beiden thyreoidektomierten Hunden während der Thyradenperiode zutage. Die Phosphorsäureausscheidung zeigt ein ähnliches Verhalten, jedoch nicht so, dass sie der Stickstoffausscheidung vollkommen parallel ginge.

Bei dem Kretin kommt es, in Übereinstimmung mit der starken Erhöhung der Stickstoffausfuhr, zu einer beträchtlichen Abnahme des Körpergewichts.

Auffallend sind sowohl die Stickstoff- wie die Phosphorsäurewerte bei dem normalen Hund: bei beiden ist während der Thyradenperiode ein Rückgang zu konstatieren. Man könnte von einem paradoxen Verhalten reden, wenn die am häufigsten beobachtete Wirkungsweise der Schilddrüsenpräparate, d. h. die Erhöhung der Stickstoff- und der Phosphorsäureausscheidung schon eine sicher festgestellte physiologische Regel wäre. Aber so weit sind wir noch nicht. Liegt auch schon eine größere Reihe von Untersuchungen vor, die den Einfluss der frischen Schilddrüse, des Jodothyrens, der Thyreoideatabletten auf den Stoffwechsel aufzuklären suchen, so bilden sie doch noch keine genügende Unterlage für die Ableitung einigermaßen zuverlässiger Gesetzmäßigkeiten. Es ist noch keine strengere Gruppierung der Resultate durchführbar. So bleiben einstweilen solche Werte, wie ich sie bei dem normalen Hund erhielt, unvermittelt stehen. Von einer Theorie der Schilddrüsenwirkung auf den Stoffwechsel sind wir noch ziemlich weit entfernt, wir werden aber auf dem Wege dahin um so eher vorankommen, je mehr wir uns auf den exakten Tierversuch stützen. Vorläufig tritt gegenüber den klinischen Untersuchungen — ich erinnere hier nur an die kürzlich erschienene breit angelegte und eingehende Arbeit¹⁾ von W. Schulz „Über den Stoffwechsel der Cretinen“ — der physiologische Stoffwechselversuch noch zurück. Ja, man kann sagen, es besteht zurzeit in der experimentell-physiologischen Bearbeitung der Beziehungen zwischen Schilddrüse und Stoffwechsel eine Lücke. Zur Ausfüllung dieser Lücke sollen auch die hier im Auszug mitgeteilten Versuche an den vier thyreoidektomierten Hunden beitragen.

1) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 2, 271 ff.

Berichtigung.

S. 637 (Nr. 19), Z. 19 v. o. muss es „hatte“ statt „hatten“ heißen; ferner dieselbe Seite Z. 9 v. u. „2 ♀“, statt „1 ♀“.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Biologisches Zentralblatt](#)

Jahr/Year: 1906

Band/Volume: [26](#)

Autor(en)/Author(s): Schulz Oskar

Artikel/Article: [Neuere und neueste Schilddrüsenforschung. 754-768](#)