

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Höhepunkte der Thyreologie: Eine historische Vignette

Weissel M

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014; 7 (1), 20-27*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Höhepunkte der Thyreologie: Eine historische Vignette

M. Weissel

Kurzfassung: Die vorliegende Übersicht gibt einen historischen Überblick über die Entwicklung des Verständnisses für Erkrankungen der Schilddrüse und die Möglichkeiten, diese zu behandeln.

Erkenntnisse vom 3. Jahrtausend vor Christus bis ins 19. Jahrhundert ergeben, dass ein mit der Nahrung aufgenommener Stoff zur Vermeidung eines Kropfes notwendig ist, dass Kröpfe (die in gebirgigen Gegenden gehäuft vorkommen) oft mit Kretinismus einhergehen und dass die Schilddrüse ein Organ ist, dessen 2 Lappen durch einen Isthmus verbunden sind.

Kurz nach der Entdeckung des Halogens Jod (1811) erkennt man schon seine Bedeutung für die Behandlung und Vermeidung vom Strumawachstum. Sein Vorkommen in der Schilddrüse und im menschlichen Plasma wird eine Dekade später entdeckt. Die Klinik der Hyperthyreose wird bereits genau beschrieben, nur dauert es eine gewisse Zeit, bis man sie einer Überfunktion der Schilddrüse zuordnet. Die Klärung der Ätiologie der autoimmun bedingten Hyperthyreose erfolgte erst ab der Mitte des 20. Jahrhunderts.

Therapeutisch war anfangs die Kropfexstirpation die einzige Möglichkeit. Wien und Bern waren die Zentren mit der weltweit besten Expertise. Zur Behandlung des nachfolgenden Myxödems wurden Extrakte von Schaf-Schilddrüsen verwendet. Radiojod wird seit 1946 routinemäßig zur Behandlung der Hyperthyreose und auch des Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt. Seit 1948 stehen die Thyreostatika unverändert zur Therapie der Hyperthyreose zur Verfügung.

Die verschiedenen Arten der Entzündung der Schilddrüse werden ab Ende des 19. und Beginn des 20. Jahrhunderts beschrieben. Die Pathogenese der chronischen Autoimmunthyroiditis wurde 1956 geklärt, wobei unter anderem auf das au-

Bergewöhnliche Schicksal des Erstbeschreibers H. Hashimoto eingegangen wird.

Das Schilddrüsenhormon Thyroxin wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts entdeckt. Die Synthese gelang etwa 10 Jahre danach. Die Existenz von 3,5,3'-Trijodthyronin (T3) wurde Mitte der 1950er-Jahre gleichzeitig in Paris und London entdeckt. Die ursprünglich vermutete Bedeutung der extrathyreoidalen Konversion von Thyroxin zum biologisch aktiveren T3 wird 1970 bestätigt. Durch die Entwicklung des Radioimmunoassays und verwandter Methoden können heute alle für die moderne Diagnostik von Erkrankungen der Schilddrüse notwendigen Hormone exakt routinemäßig gemessen werden.

Schlüsselwörter: Geschichte, Jod, Hyperthyreose, Hypothyreose, Thyroiditis, Schilddrüsenhormone

Abstract: History of Thyroidology. This review gives a historical overview about the development of today's understanding of benign thyroid diseases and the possibilities of their treatment.

Little was known about the thyroid gland until the 19th century: the state of knowledge was that (1) something in food, especially in seaweed, prevented the development of goiters, that (2) goiters seemed to have something to do with cretinism, and (3) that the thyroid gland is an organ consisting of 2 lobes connected by an isthmus.

Shortly after the detection of iodine in 1811, its impact on its ability to avoid the development and the growth of goiters was realized. The existence of iodine within the thyroid and in human plasma was detected a decade later. The clinical picture of hyperthyroidism including endocrine orbitopathy was described in detail in the mid-

dle of the 19th century, the etiology of the disease remaining, however, unclear until a century later.

In the early 19th century, surgical goiter extirpation was the only available form of treatment. Vienna and Berne were the centers of greatest expertise. Subcutaneous injections of sheep thyroid extracts were developed for the treatment of postoperative hypothyroidism as well as of congenital myxedema. Radioiodine therapy of hyperthyroidism was introduced in the middle of the 20th century. Thyrostatic drugs have been available since about the same time.

The different forms of thyroiditis were described at the turn of the 20th century. The etiology of chronic autoimmune thyroiditis was, however, clarified only some 50 years later independently by 2 groups of scientists, one in London, UK, and the other in Buffalo, USA.

Thyroxine was isolated from bovine thyroid extracts at the beginning of the 20th century. Its synthesis and correct chemical structure were described some 10 years later. The existence of 3,5,3'-triiodothyronine (T3), the biologically most active thyroid hormone, was detected in the 1950s by 2 research groups – one in Paris and the other in London. The extrathyroidal conversion of thyroxine to T3, as the main source of circulating T3, was suggested shortly thereafter and substantiated in 1970.

Finally, the development of the radioimmunoassay method for the determination of hormone serum concentrations in 1959 enabled today's exact laboratory diagnosis of thyroid diseases. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (1): 20–7.**

Key words: history, iodine, hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroiditis, thyroid hormones

■ Einleitung

Der Titel dieses historischen Rückblicks wurde mit Absicht gewählt, um den Anspruch auf Vollständigkeit zu vermeiden. Außerdem bedeutet der Titel freie Themenwahl in Bezug auf die Definition von Höhepunkten in der Thyreologie. Es wird in der vorliegenden Übersicht versucht, die Entwicklung des Verständnisses für die häufigsten benignen Erkrankungen der Schilddrüse und für deren Behandlungsmöglichkeiten darzulegen.

Gut belegbar und relativ einfach in ihrer Originalität zuordenbar sind die Erkenntnisse erst ab dem 19. und vor allem dem

20. Jahrhundert. Beobachtungen und Behandlungsarten aus früheren Zeiten wurden teilweise Zitaten anderer Autoren entnommen.

■ Vom 3. Jahrtausend vor Christus bis ins 19. Jahrhundert nach Christus

Dass Mangel an einer Substanz in der Nahrung mit der Entwicklung eines Kropfes im Zusammenhang steht, scheint schon seit Jahrtausenden bekannt zu sein. Umgekehrt fanden findige Leute schon sehr früh Pflanzen, deren Einnahme das Kropfwachstum verhinderte.

Das älteste, dem Autor bekannte, mit der Schilddrüse in Zusammenhang stehende Zitat stammt aus China: *Kaiser Shen-Nung* (2838–2798 vor Christus) empfiehlt in einer Abhandlung über Kräuter und Wurzeln das Seegrass Sargasso als wirksames Mittel gegen Kropf [1]. Auch von den Pharaonen (1500 vor Christus) sind Empfehlungen bezüglich der Anwendung

Eingelangt am 17.8.2013; angenommen am 30. Oktober 2013; Pre-Publishing Online am 10. Dezember 2013

Aus der Ordination Prof. Weissel, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Weissel, A-1080 Wien, Schlösselgasse 1; E-Mail: michael.weissel@meduniwien.ac.at

von „unterägyptischem Salz“ zur Kropftherapie im „Papyrus G. Ebers“ überliefert [2].

Vitruv (Marcus Vitruvius Pollio; ca. 70–10 v. Chr.), ein römischer Architekt im 1. Jahrhundert vor Christus, beschreibt in seinem Werk *Homo bene figuratus* („Theorie des wohlgeformten Menschen“) Kröpfe bei Alpenbewohnern [2]. Er vermutete, dass die Trinkwasserqualität bei der Kropfausbreitung eine Rolle spiele. Daran hat sich offensichtlich lange Zeit in den Alpen nichts geändert: Fast 2000 Jahre später fahren amerikanische Wissenschaftler nach Innsbruck, um in den umliegenden Tälern Menschen mit eindrucksvollen Kröpfen zu fotografieren und zu bestaunen! Diese Fotos finden dann auch Platz im damaligen (1947/1948) amerikanischen Standardlehrbuch über die Schilddrüse [3], dessen Herausgeber Professor *Means* vom Massachusetts General Hospital in Boston noch bei der Einführung der Radiojodtherapie Erwähnung finden wird.

Dass zumindest ein auffallend dicker Hals bei Leuten aus dem Gebirge nichts Seltenes war, zeigt z. B. eine Selbstskizze von *Michelangelo* (1475–1564), der aus gebirgigem Gebiet in der Toskana (Caprese) stammt. Diesen beschreibt er auch in seinem Gedicht *An Giovanni di Pistoja* [4]:

*Schon wuchs ein Kropf mir bei den Quälerei'n,
Wie's Katzen in der Lombardei geschieht
Vom Wasser; (oder wie man's sonst wo sieht),
Denn in den Bauch drückt schon das Kinn sich ein.*

Dem teilweise in der Schweiz, teilweise in Villach aufgewachsenen *Paracelsus* (1493–1541) schreibt man zu, als einer der ersten den Zusammenhang zwischen Kropf und Kretinismus erkannt zu haben, wogegen er das „ungarische Kropfsalz“ (ein vorwiegend aus Halit bestehendes Steinsalz) verordnet haben soll [2].

Der flämische Anatom *Andreas Vesalius* (1514–1564) beschreibt 1540 2 Schilddrüsenlappen und vermutet, dass es sich um ein 2-fach vorhandenes Organ, ähnlich den Nieren, handelt [2]. Der italienische Pathologe *Giovanni Battista Morgagni* (1682–1771) konnte erst > 100 Jahre später zeigen, dass die beiden Schilddrüsenlappen durch den Isthmus miteinander verbunden sind und dass es sich in Wahrheit nur um ein Organ handelt [5]. Der englische Anatom *Thomas Wharton* (1614–1673) gab dieser Drüse 1656 schließlich den Namen *Glandula thyroidea* („Schild Drüse“). Als Funktion dieser von ihm mit dem heute noch gültigen Namen versehenen Drüse vermutete er allerdings, dass sie entweder dazu diene, den Hals zu verschönern („to beautify the neck“) oder dass sie ein „lubricant of the trachea“ (Produzent eines Gleitmittels für die Luftröhre) sei [6].

Bevor wir den Sprung in die Neuzeit machen, fassen wir also den damaligen „thyreologischen“ Wissensstand kurz zusammen:

- Verschiedene Nahrungsmittel können einen Kropf verhindern.
- Der Kropf hängt mit Kretinismus zusammen.
- Die 2 Lappen der Schilddrüse sind durch den Isthmus verbunden und ein Organ.

■ Jod: Bedeutung als Mittel zur Vorbeugung und Behandlung von Strumen, Nachweis in der Schilddrüse

Jod wurde im Jahr 1811 durch den Pariser Salpetersieder *Bernard Courtois* bei der Herstellung von Schießpulver für die Napoleonischen Kriege erstmals aus der Asche von Seetang gewonnen. 1814 verlieh der französische Naturwissenschaftler *Joseph Louis Gay-Lussac* dem von ihm als Element erkannten Jod seinen heutigen Namen. Schon 9 Jahre nach der Entdeckung von Jod publizierte der Schweizer Arzt *Jean-Francois Coindet* (1774–1834) in Genf seine ursprünglich auf einer eindrucksvollen Einzelbeobachtung basierende Erfahrung, dass Jod ein sehr wirksames Mittel zur Behandlung von Kröpfen ist [7]. Nachdem seine Entdeckung publik wurde, begannen viele, Jod zu verschreiben, was leider wegen Überdosierung zu einer hohen Nebenwirkungsrate führte. Die lokalen Behörden Genfs erlaubten deshalb den Einsatz von Jod nur mehr nach ärztlicher Verschreibung, womit sein Einsatz bald wieder aus der Mode kam.

Der Ordinarius des Lehrstuhls für Chemie in Freiburg, der deutsche Chemiker *Eugen Baumann* (1846–1896), krönte sein Lebenswerk mit dem Nachweis des Vorkommens von Jod in der Schilddrüse [8]. *Baumann* vermutete schon damals, dass das Jod ein lebenswichtiger Bestandteil der Schilddrüse sein könnte [9, 10]. Vier Jahre später konnten die Franzosen *Gley* und *Bourcet* anorganisches Jod im menschlichen Plasma nachweisen [11].

In Österreich hat sich zu dieser Zeit der Psychiater und spätere Nobelpreisträger *Julius Wagner-Jauregg* (1857–1940) mit der Gabe von Jod „als neuem Heilmittel“ für Kretins in extremen Jodmangelgebieten der Steiermark beschäftigt [12]. Er erkannte die stupende Wirkung auf die zerebrale Entwicklung und ordnete sie richtig der Wirkung auf die Schilddrüse zu. *Berta Zuckerkanndl* beschreibt in ihren Erinnerungen [13], wie beeindruckt sie von seinen Erfolgen war, die er ihr bei einer gemeinsamen Ausfahrt in so ein „verkrochenes steirisches Dorf“ vorführte. Sie zitiert ihn: „Die Drüsen sind für die Entwicklung des Körpers der entscheidende Faktor. Die Schilddrüse ist die bedeutendste.“ Ein Satz, der für oft unterschätzte Thyreologen Labsal ist.

Beseelt von seinen Therapieerfolgen in der Steiermark setzte sich *Wagner-Jauregg* massiv für die allgemeine Jodsalzprophylaxe der Bevölkerung ein [14]. Diese Bemühungen endeten schließlich nach langem Kampf in einer ministeriellen

Tabelle 1: Geschichte der Jodsalzprophylaxe in Österreich

1898	Vorschlag der Salzjodierung durch Wagner-Jauregg
1923	Ministerielle Empfehlung: 5 mg Kaliumjodid/kg Salz
1938	Verbot durch Deutsche Reichsgesetzgebung
1963	Bundesgesetz: 10 mg Kaliumjodid/kg Tafelsalz (Fuchsig, Fellingner, Hittmaier)
1990	(ÖGN) Bundesgesetz: 20 mg Kaliumjodid/kg Salz (= 1 g Salz enthält 15,2 µg Jod!)
1999	Bundesgesetz: 15–20 mg Kaliumjodid oder Natriumjodat/kg Salz

Tabelle 2: Geschichte der Aufklärung der Pathogenese des Morbus Basedow

1956	Adams DD, Purves HD: „Long-acting thyroid stimulator“ (LATS)
1964	Kriss JP, et al.: LATS ist ein Immunglobulin G (IgG)
1966	MacKenzie JM, Williamson A: LATS-Bioassay
1974	Smith BR, Hall R: Radiorezeptor-Assay für TSH-bindende Igs
1975	Mehdi SQ, Nussey SS: LATS hemmt die Bindung von 125-J-markiertem TSH an die Membran humaner Schilddrüsenzellen
1989	Parmentier M et al. (G. Vassart): Klonieren des TSH-Rezeptors

Empfehlung. Tabelle 1 gibt die mühsame Geschichte der Jodprophylaxe in Österreich wieder [15].

Aber auch ein anderer Aspekt von Jod soll nicht unberücksichtigt bleiben: Der Mitbegründer der weltberühmten Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, *Henry Plummer* (1874–1936) empfahl die Gabe von Jod zur präoperativen Vorbereitung einer Strumektomie bei Hyperthyreose [16]. Ein Vorgang, der heute noch als „Plummern“ bezeichnet wird, wobei die jodinduzierte Involution der Schilddrüsenfollikel die von Chirurgen so geschätzte Herabsetzung der Durchblutung bewirkt.

■ Hyperthyreose

Klinik

Vom englischen Mediziner *Caleb Hillier Parry* (1755–1822) stammt die Erstbeschreibung der Klinik der Hyperthyreose. Seine 1808 gemachte Beobachtung wurde erst 1825 posthum von seinem Sohn publiziert. Interessant ist, dass bei seinem berühmten Fall, der 21-jährigen Patientin Elisabeth S., die Hyperthyreose durch Stress (Sturz aus einem Rollstuhl) ausgelöst worden zu sein scheint [17]. Ob Stress tatsächlich eine Hyperthyreose auslösen kann, ist heute noch Gegenstand der Debatte.

Berühmter als *Parrys* Beschreibung der Hyperthyreose ist die 10 Jahre später vom irischen Arzt *Robert J. Graves* (1796–1853) publizierte Klinik von 3 Frauen mit Hyperthyreose, deren Symptomatik im Wesentlichen aus einer vergrößerten Schilddrüse und einer Tachykardie mit als sehr unangenehm empfundenen Palpitationen bestand. Eine zusätzlich beschriebene Patientin mit der ursprünglichen Verdachtsdiagnose Hysterie hatte offensichtlich auch einen Exophthalmus mit Protrusio und Lagophthalmus [18].

Der deutsche praktische Arzt, Sanitätsrat Dr. med. *Carl Adolf von Basedow* (1799–1854), beschreibt 1840 sehr genau verschiedene Patientinnen mit endokriner Orbitopathie, wobei manche der beschriebenen Verlaufsformen sogar mit Verlust des Auges einhergingen. *Von Basedow* fasste diese Veränderungen allerdings als „Folge einer Krankheit des Herzens und der großen Gefäßstämme in mehreren Drüsen- und Zellgewebs Parthien“ auf [19]. Aufgrund *von Basedows* klinischer Beobachtungen wurde dem Symptomkomplex „Struma,

Exophthalmus und Palpitationen“ der Namen „Merseburger Trias“ nach dem Ort seiner Wirkungsstätte gegeben.

Ein Schüler *Eugen Baumanns*, der Mediziner *Adolf Magnus-Levy* (1865–1955), beschrieb in der Folge als erster die Beeinflussung des respiratorischen Grundumsatzes durch Über- bzw. Unterfunktion der Schilddrüse [20], wofür er von Frankfurt/Main von der Klinik von Professor *Noorden* nach Straßburg zu Professor *Naunyn* berufen wurde. Die Bestimmung des Grundumsatzes blieb jahrzehntelang bis zur Möglichkeit der exakten Bestimmung der Serumkonzentrationen der Schilddrüsenhormone die beste objektive Methode zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion.

Die Klinik der Merseburger Trias konnte somit erst ein halbes Jahrhundert nach ihrer Definition einer Überfunktion der Schilddrüse zugeordnet werden.

Ätiologie des Morbus Basedow

Die Geschichte der Aufdeckung der Pathogenese der autoimmun bedingten Hyperthyreose – des Morbus Basedow (oder im englischen Sprachraum „Graves’ Disease“) – beginnt in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts und wird in Tabelle 2 kurz zusammengefasst.

Die Neuseeländer *Adams* und *Purves* entdeckten vor > 50 Jahren den „long-acting thyroid stimulator“ (LATS) im Serum von Patienten mit Morbus Basedow [21]. Sie beobachteten bei Durchführung eines Bioassays zur Bestimmung der Serumkonzentration des Hypophysenhormons Thyrotropin (TSH), dass Sera von Patienten mit Morbus Basedow die Freisetzung von radioaktivem Jod aus Meerschweinchen-Schilddrüsen, die vorher radioaktiv markiert worden waren, wesentlich länger (daher „long-acting“) als ein aus Hypophysen gewonnenes TSH stimulierten. Einige Jahre später konnten *Kriss* et al. von der Stanford-Universität in Kalifornien zeigen, dass es sich bei diesem LATS um ein Immunglobulin G handelt [22]. Unter Verwendung eines von *McKenzie* und *Williamson* an der McGill-Universität in Montreal entwickelten Maus-Bioassays zur LATS-Bestimmung [23] schienen allerdings nur 50 % der Morbus-Basedow-Patienten diesen LATS zu haben, was Zweifel an seiner Bedeutung aufkommen ließ [24]. Heute weiß man, dass der Bioassay einfach nicht empfindlich genug war beziehungsweise dass möglicherweise auch Seren von Patienten mit toxischer multinodulärer Struma mit untersucht worden waren.

B. Reed Smith und Professor *Reginald Hall* aus Newcastle upon Tyne wiesen nach, dass die IgG von Patienten mit M. Basedow die Schilddrüse stimulieren [25]. *Mehdi* und *Nussey* publizierten in ihrer Zeit an der Universität von Oxford eine Arbeit, die zeigte, dass LATS von Seren hyperthyreoter Patienten, die sie aus Oxford und vor allem aus Berlin vom Klinikum Steglitz hatten, die Bindung von radioaktiv markiertem TSH an die Membran von menschlichen Schilddrüsenzellen hemmt [26]. Methodisch wurde diese Arbeit sehr angefochten – vor allem die Datengenerierung (persönliche Mitteilung von Professor *Klaus Wenzel* aus Berlin, der mit den Autoren zur selben Zeit am Klinikum Steglitz war). Tatsächlich war der Nachweis der Bindung der „Schilddrüsenstimulatoren“ an die Schilddrüsenmembranen ein Jahr früher von *Rees Smith* und

Hall publiziert worden [27]. Es hat dann weitere 14 Jahre gedauert – nämlich bis 1989 –, bis die belgische Arbeitsgruppe von Professor *Vassart* den humanen TSH-Rezeptor, um den der LATS bzw. die IgGs der Basedow-Patienten und das TSH buhlen, klonieren konnte [28].

Damit war der Weg frei für die heute zur Diagnostik des Morbus Basedow routinemäßig eingesetzte Bestimmung der humanen TSH-Rezeptor-Antikörper.

Therapie

Medikamentös

Die medikamentöse Therapie der Hyperthyreose ist eine Erfolgsgeschichte, wie sie in der Medizin selten vorkommt: Medikamente, die vor 70 Jahren entdeckt wurden, werden heute noch unverändert eingesetzt!

Nachdem *MacKenzie* et al. [29] und kurz danach *Kennedy* [30] den strumigenen Effekt von Thiourea-Derivaten erkannt und beschrieben hatten, testete der Endokrinologe *Edward B. Astwood* (1909–1976), dessen Hauptinteressensgebiet eigentlich die reproduktive Endokrinologie war, in Boston Hunderte von verwandten Substanzen an Ratten und am Menschen [31]. Am vielversprechendsten schienen ihm Thiourea und Thiouracil [32]. Letztlich zeigten seine Erfahrungen, dass Propylthiouracil die geringste Nebenwirkungsrate beim Menschen hatte, weshalb es in den USA bis vor wenigen Jahren das am häufigsten eingesetzte Medikament zur Behandlung der Hyperthyreose war. Als Ironie des Schicksals kann man in diesem Zusammenhang die jüngste Verteufelung von Propylthiouracil wegen seiner hepatotoxischen Wirkung vor allem bei Kindern empfinden [33].

Heute – 70 Jahre später – sind die damals beschriebenen Thyreostatika jedenfalls in der medikamentösen Therapie der Hyperthyreose trotz ihrer manchmal gefährlichen Nebenwirkungen noch immer unersetzbar.

Radiojod

Die spannende Geschichte der Radiojodtherapie der Hyperthyreose wurde von dem medizinhistorisch interessierten Endokrinologen *Clark Sawin* gemeinsam mit dem Nuklearmediziner *David Becker* sehr gut und unterhaltsam mit Insiderstories beschrieben [34]. Der folgende Absatz gibt eine kurze Zusammenfassung:

Über den Jod-Stoffwechsel war bis in die 1930er-Jahre wenig bekannt. Der ungarisch-stämmige Nobelpreisträger für Chemie des Jahres 1943, *George de Hevesy* (1885–1966), hatte 1923 die Idee, einen Marker beziehungsweise eine radioaktive Tracer-Substanz zur Darstellung biologischer Funktionen zu verwenden [35]. *Saul Hertz* (1905–1950) und sein Chef *Howard Means* vom Massachusetts General Hospital in Boston, dessen Standardlehrbuch über die Schilddrüse bereits eingangs erwähnt wurde, begannen 1936 mit dem kurzlebigen 128-Jod-Isotop (Halbwertszeit 25 Minuten), das die Physiker *Robley Evans* und *Arthur Roberts* für sie erzeugt hatten, die Physiologie des Jodstoffwechsels mit der von *Hevesy* beschriebenen Indikatormethode an Kaninchen zu studieren [36]. 1939 gelang es *Joseph Hamilton* (1907–1957) und *Mayo*

Soley aus Berkeley, Kalifornien, Isotope von Jod herzustellen, die eine längere Halbwertszeit hatten (zum Beispiel 130-Jod mit 12 Stunden Halbwertszeit, oder 131-Jod mit 8 Tagen Halbwertszeit). Sie waren in der Folge die ersten, die radioaktives Jod zum Studium der Physiologie von Jod beim Menschen einsetzen konnten [37]. Der Mediziner *Hamilton*, der sich mit Leib und Seele der Nuklearmedizin widmete, starb mit 49 Jahren an strahleninduzierter Leukämie. *Soley* verübte in noch jüngerem Alter, nämlich mit nur 42 Jahren, Suizid, wahrscheinlich als Folge eines Burn-out, wie man heute sagen würde.

Sowohl die Bostoner Gruppe als auch die Gruppe in Berkeley hatte sich zum Ziel gesetzt, die Hyperthyreose mit radioaktivem Jod zu behandeln. *Hertz* und *Roberts* waren dann auch tatsächlich die ersten, die am 31.03.1941 die Radiojodtherapie einsetzten. *Hamilton* und *Lawrence* wagten dies erst ein halbes Jahr später, am 12.10.1941. Beide stellten vorläufige Daten ihrer Therapie der Hyperthyreose bei einem Kongress in Atlantic City 1942 vor. Bedingt durch die Wirren des 2. Weltkriegs kam *Hertz* allerdings erst 1946 dazu, seine Erfahrungen, die er bis zu diesem Zeitpunkt schon an einer Reihe von Patienten gemacht hatte, *in extenso* zu publizieren [38]. *Daniels* berichtete kürzlich über den Verlauf einer heute noch lebenden Patientin, die als Kind 1941 mit Radiojod am Massachusetts General Hospital behandelt worden war [39]. *Hamilton* und sein Physiker *Lawrence* waren zu skeptisch, um ihre Erfahrungen zu publizieren. Im selben Jahr noch wurde allerdings bereits der erste Einsatz der Radiojodtherapie bei einer Patientin mit Knochenmetastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms vom Nuklearmediziner *Samuel M. Seidlin* (1895–1955) und seinen Mitarbeitern aus New York im Dezemberheft des *JAMA* berichtet [40].

50 Jahre nach dieser Publikation und weltweit millionenfachem Einsatz der Radiojodtherapie der Hyperthyreose und auch des Schilddrüsenkarzinoms konnte von *Nancy Carrascos* Gruppe an der Yale-Universität die Klonierung und Charakterisierung des Na-Jodid-Symporters (der das Jod gegen Konzentrationsgefälle in die Schilddrüsenzelle aufnehmen hilft) bekannt gemacht werden [41]. Erst damit war der Mechanismus der Wirksamkeit der Radiojodtherapie restlos geklärt.

■ Kropfchirurgie und Behandlung des Myxödems

Albucasis (arabisch: Abu l-Qasim Chalaf ibn al-Abbas az-Zahrawi, 936–1013), ein arabischer Arzt aus Andalusien, beschreibt in dem Chirurgiekapitel seines 30-bändigen (!) Werkes wahrscheinlich als erster die operative Entfernung der Schilddrüse [42]. Besser für uns verständlich und vor allem leichter zugänglich ist die Literatur ab dem 19. Jahrhundert.

Nicht ganz gerechterweise ordnet man heute die „Kropfextirpation“ dem Schweizer *Theodor Kocher* (1841–1917) aus Bern zu. Tatsächlich weist dieser selbst darauf hin [43], dass sein Zeitgenosse *Theodor Billroth* (1829–1894) in Wien noch mehr Erfahrung und auch eine bessere Erfolgsrate als er (Mortalitätsrate *Billroths* 8 % im Vergleich zu *Kochers* 13 %) bei

Tabelle 3: Geschichte der Erforschung der Thyreoididen

Jahr	Erstbeschreibung von	Autoren
1895	Thyroiditis acuta (de Quervain)	Mygind
1896	Invasive sklerosierende Thyroiditis	Riedel
1904	Pathologie der „nichteitrigen Thyroiditis“	De Quervain
1912	Chronische lymphozytäre Thyroiditis	Hashimoto
1956	Nachweis von Thyreoglobulin- (Tg-) Auto-Antikörpern bei mit Schilddrüsenextrakt immunisierten Kaninchen	Rose & Witebsky
1956	Nachweis von Tg-Auto-Antikörpern im Serum von Patienten mit chronischer lymphozytärer Thyroiditis	Campbell, Doniach, Hudson, Roitt

der Durchführung dieser Operation hatte [44]. Weltweit waren offensichtlich beide auf dem Gebiet der Kropfchirurgie führend.

Theodor Kocher erhielt 1909 den Nobelpreis für Medizin für „Arbeiten über Physiologie, Pathologie und Chirurgie der Schilddrüse“. Vor allem seine Erkenntnisse und Beschreibung der Klinik der Hypothyreose nach Entfernung der Schilddrüse wurden allgemein anerkannt. Bis dahin war die physiologische Bedeutung der Schilddrüse unklar beziehungsweise sehr umstritten. Viele hielten sie für unbedeutend. Noch 1875 schrieb der deutsche Chirurg *Lücke*: „[Ü]ber die physiologische Bedeutung der Schilddrüse sind wir bis zur Stunde völlig im Unklaren!“ [7]. *Viktor Horsley* (1857–1916), ein britischer Physiologe und Neurologe, der später als Neurochirurg (!) berühmt wurde, schlug ziemlich zeitgleich mit *Kocher* aufgrund seiner Ergebnisse von Thyroidektomien an Hunden vor, dass die Schilddrüse eine hormonproduzierende, für den Stoffwechsel essenzielle Drüse sei [45]. *Horsleys* stärkstes Argument gegenüber seinen Gegnern war es, diese Thyroidektomien korrekt – mit kompletter Entfernung des ganzen Organs – gemacht zu haben. In der Diskussion über die Bedeutung der Schilddrüse weist er die Autoren, denen die Entfernung der Schilddrüse ohne Konsequenz schien, immer wieder darauf hin, dass er bezweifle, ob sie die Schilddrüse korrekt entfernt hätten [46].

Nachdem sich also die Erkenntnis durchgesetzt hatte, dass das Fehlen einer Schilddrüse im Extremfall zu kretinoiden Veränderungen führt, ergab sich die Frage der Therapie. *Kocher* und sein Sohn *Albert*, der ebenfalls Chirurg war, sahen die Transplantation von entweder tierischem oder humanem Schilddrüsengewebe als Lösung an [47]. Die Beschreibung der Operationstechnik (das Schilddrüsengewebe wurde in das tibiale Knochenmark eingesetzt!) ist eindrucksvoll und kann nur empfohlen werden. *Bettencourt* und *Serrano* waren 1890 die ersten, die die erfolgreiche Behandlung eines Myxödems mit subkutan verabreichtem Schilddrüsenextrakt aus der Schilddrüse eines Schafs berichteten. Die Beschreibung ist auf Französisch, da der Fall vor der französischen Akademie zur Förderung der Wissenschaft in Limoges präsentiert wurde [48]. In der englischsprachigen Literatur wird immer *G. R. Murray* dafür zitiert, dessen Publikation in Wahrheit ein Jahr später erschienen war [49]. Das entspricht dem Trend der Zeit, heute nur englische Literatur wahrzunehmen. *Murray* hat allerdings ein besonderes Verdienst, da er seine Patientin 30 Jahre lang betreute und ihren langjährigen Verlauf nach so langer Behandlung in einer zweiten Arbeit zu dem Thema beschrieb [50].

■ Thyroiditis

Es ist ein seltsames Phänomen in der Geschichte der Erforschung von Schilddrüsenentzündungen (Tab. 3), dass die heute am häufigsten vorkommende Art, die chronische Autoimmunthyroiditis, später als die im Vergleich selteneren Formen beschrieben und erforscht wurde.

Mygind beschrieb bereits 1895 die subakute (heute: „de Quervain“sche) Thyroiditis anhand von 18 Fällen mit „Thyreoiditis acuta simplex“, wie er sie nannte [51]. Der Schweizer praktische Arzt *Fritz de Quervain* (1868–1940) beschrieb die Histopathologie dieser Erkrankung, die aus unbekanntem Gründen nach ihm benannt wurde, erst 1904 [52]. *Bernhard Riedel* aus Jena veröffentlichte 1896 die mit seinem Namen verbundene und bei uns sehr seltene, invasiv sklerosierende Thyroiditis [53].

Erst 1912 beschrieb *Hakaru Hashimoto* (1881–1935), ein junger Arzt aus Japan, die heute am häufigsten vorkommende Thyroiditis, die chronische lymphozytäre Autoimmunthyroiditis. *Hashimoto* berichtete über 4 Frauen, die eine Struma mit lymphozytärer Infiltration, parenchymaler Atrophie und Fibrose hatten. Eine davon war auch hypothyreot und wurde mit Schilddrüsenextrakt behandelt. Ganz wichtig war ihm, die Histologie von der damals viel bekannteren Riedel’schen Thyroiditis und auch von der des Morbus Basedow abzugrenzen. Als Reverenz für die zu dieser Zeit weltweit den Ton angegebende deutsche und österreichische Medizin veröffentlichte er seine Beobachtungen in einer deutschsprachigen Zeitschrift, nämlich dem *Archiv für Klinische Chirurgie* [54]. Dies geschah in der Hoffnung, damit größere Anerkennung zu finden, die ihm allerdings zu Lebzeiten verwehrt blieb. Interessanterweise blieb diese bahnbrechende Arbeit *Hashimotos* einzige bedeutende Publikation auf dem Gebiet der Schilddrüse. Nach einem Aufenthalt in Göttingen zur Vertiefung seiner Studien über die Struma lymphomatosa musste er wegen des Ausbruchs des 1. Weltkriegs nach Japan zurückkehren. Dort arbeitete er als niedergelassener Arzt in der Praxis seiner Familie und verstarb relativ jung an Typhus, womit ihn einer seiner Patienten angesteckt hatte [55].

Die entscheidende Beobachtung zur Aufklärung der Pathogenese dieser lange Zeit als selten aufgefassten Thyroiditis haben *Noel Rose* und *Ernst Witebsky* (1901–1969) in Buffalo, USA, gemacht: Sie konnten zeigen, dass Kaninchen, die mit homologisiertem Schilddrüsenextrakt immunisiert worden waren, Auto-Antikörper gegen Thyreoglobulin entwickelten und dass ihre Schilddrüsen eine lymphozytäre Infiltration auf-

wiesen [56]. Im selben Jahr, nämlich 1956, gelang der Gruppe von *Deborah Doniach* (1912–2004) und *Ivan Roitt* am Middlesex Hospital in London der Nachweis von Autoantikörpern gegen Thyreoglobulin im menschlichen Serum von Patienten mit „Lymphadenoiden“ Strumen [57]. *Sawin* berichtet, dass *Rose* und *Witebsky* eigentlich schon vorher den Nachweis von Thyreoglobulin-Autoantikörpern beim Menschen zur Publikation eingereicht hatten [58]. Die Arbeit wurde damals aber vom Editor wegen Unglaubwürdigkeit abgelehnt und konnte erst ein Jahr später publiziert werden, womit die Autoren in Bezug auf das Primat der Erstbeschreibung beim Menschen das Nachsehen hatten.

Vor allem *Deborah Doniach* setzte sich dafür ein, dass die chronische lymphozytäre Autoimmunthyroiditis mit dem Namen ihres Erstbeschreibers, *Hashimoto*, verbunden wird. Aus Anlass des 90-jährigen und noch mehr des 100-jährigen Jubiläums der Publikation von *Dr. Hakaru Hashimoto* gab es zahlreiche Gedenkveranstaltungen, die sich auch in entsprechenden medizinhistorischen Publikationen niederschlugen und die ihm wenigstens posthum endlich seine lange verdiente Anerkennung verschafften [58–60]. Nicht zuletzt gebührt ihm diese Ehre auch deshalb, weil die von ihm beschriebene Form der Thyroiditis heute weltweit die häufigste Ursache für eine genuine Unterfunktion der Schilddrüse ist.

■ Schilddrüsenhormone

Thyroxin

1915 gelang es *Edward Kendall* (1886–1972) von der Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota, USA, das Schilddrüsenhormon Thyroxin aus bovinen Schilddrüsen zu isolieren [61]. Obwohl er die chemische Struktur der von ihm Thyroxin benannten Substanz falsch beschrieb, behandelte er damit erfolgreich junge Patienten mit myxödembedingtem Kretinismus, was er anhand von Photographien in der Publikation auch eindrucksvoll dokumentiert. *Kendall* erhielt 1950 den Nobelpreis für Medizin, allerdings nicht für die Entdeckung des Thyroxins, sondern für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Hormone der Nebennierenrinde.

Die korrekte Strukturauflklärung und Synthese von Thyroxin hat man dem Chemiker *Sir Charles Harington* (1897–1972), einem gebürtigen Waliser und später jahrzehntelangem Direktor des britischen „National Institute for Medical Research“ in London, zu verdanken [62, 63]. Mit dem von *Harington* synthetisierten Thyroxin wurden von *D. Murray Lyon* in Edinburgh erfolgreich 2 hypothyreote Patientinnen behandelt, was *Harington* auch als Anhang in seine Publikation inkludierte [64]. Die Dosierung erfolgte heroisch: In Einzeldosen von 4–5 mg [sic!] i.v.! Als Nebenwirkung wurden daher – nicht überraschend – von den Patientinnen unangenehme Palpitationen angegeben.

3,5,3'-Trijodthyronin (T3)

1950 kam der junge Mediziner *Jack Gross* (1921–1994) aus Kanada im Rahmen eines Merck Postdoctoral Fellowship in das Labor der Biochemikerin *Rosalind Pitt-Rivers* (1907–1990) am National Institute for Medical Research, dessen Direktor zu dieser Zeit *Sir Charles Harington* war. *Harington*,

der Mentor von *Pitt-Rivers*, war wissenschaftlich vor allem an der Sekretion der Schilddrüse interessiert. Von 1928–1953 wurde er deshalb sogar 6x – allerdings erfolglos – für seine diesbezüglichen Verdienste für den Nobelpreis vorgeschlagen! Kein Wunder also, dass sich in diesem Labor eine für die Erforschung der Schilddrüsenhormone sehr fruchtbare Zusammenarbeit entwickeln konnte: Bereits 1952 publizierten *Gross* und *Pitt-Rivers* den Nachweis von T3 im menschlichen Plasma und meinten, dass die Umwandlung von Thyroxin zu T3 ein wichtiger Schritt zur optimalen Wirkung der Schilddrüsenhormone sei [65]. Die Arbeit erschien in *The Lancet* in der Ausgabe vom 1. März 1952. Ein paar Tage vorher (nämlich in der Ausgabe vom 25.02.1952) war in den *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* in Paris eine Publikation der Franzosen *Roche*, *Lissitzky* und *Michel* auf Französisch erschienen, die mit anderen Methoden ebenfalls die Existenz von T3 nachwiesen [66]. Somit gebührt eigentlich dieser Gruppe das Primat, als erste T3 nachgewiesen zu haben. Ein Umstand, der von der medizinischen Öffentlichkeit oft nicht wahrgenommen wird, da – wie bereits angedeutet – nichtenglischsprachige Literatur heute nur selten gelesen wird. Die 1965 gegründete European Thyroid Association trug dem Verdienst von *Roche* und seiner Gruppe aber Rechnung, indem sie *Jean Roche* zum Gründungspräsidenten und *Rosalind Pitt-Rivers* zu seiner Nachfolgerin wählte. *Jack Gross* wurde im folgenden Jahr auch Präsident und gemeinsam mit *Pitt-Rivers* erstes Ehrenmitglied dieser Gesellschaft. *Pitt-Rivers* wurde in Anerkennung ihrer Leistung zum „Fellow of the Royal Society“ – Großbritanniens wissenschaftlicher Institution mit dem höchsten Prestige – gewählt.

Pitt-Rivers war überzeugt, dass T3 auch außerhalb der Schilddrüse durch Dejodierung von Thyroxin in nichtthyreoidalen Organen entsteht. Sie meinte, dafür durch Daten, die sie im Rahmen eines 1954 in Boston am Massachusetts General Hospital bei *John Stanbury* verbrachten Sabbaticals erhoben hatte, den Beweis erbracht zu haben [67]. Das Verdienst für den Nachweis der extrathyroidalen Konversion von Thyroxin zu T3 wird aber *Lewis Braverman* aus Boston zugeschrieben, der 1970 – also 15 Jahre später – mit besseren Methoden *Pitt-Rivers'* Hypothese bestätigen konnte [68].

■ Entwicklung der aktuellen Labordiagnostik der Erkrankungen der Schilddrüse

Abschließend sei noch auf die mit dem Nobelpreis 1977 geehrte Entwicklung des Radioimmunoassays durch *Rosalyn*

Tabelle 4: Entwicklung von Radioimmunassays für die Diagnostik von Erkrankungen der Schilddrüse.

Jahr der Publikation	Hormon	Erstautor	Referenz
1965	Thyrotropin (TSH)	Utiger RD	[70]
1965	Freies Thyroxin	Ingbar SH	[71]
1968	Calcitonin	Deftos L	[72]
1971	3,5,3'-Trijodthyronin	Chopra I	[73]
1973	Thyreoglobulin	Van Herle AJ	[74]

Yalow (1921–2011) und den früh verstorbenen Solomon Berson (1918–1972) aus New York hingewiesen [69]. Durch diese und daraus weiter entwickelte Methoden ist die moderne endokrinologische Diagnostik erst ermöglicht worden. Für die Schilddrüse bedeutet dies, dass alle Hormone des Schilddrüsen-Hypophysen-Regelkreises sowie die Tumormarker Thyreoglobulin und Calcitonin exakt messbar geworden sind (Tab. 4).

Der vorliegende historische Überblick über die Erlangung des Verständnisses der Bedeutung der Schilddrüse und ihrer Erkrankungen zeigt, wie sprunghaft die Entwicklung der Medizin insgesamt ist. War bis zum 19. Jahrhundert die Rolle der Schilddrüse für den Stoffwechsel noch völlig unbekannt, so wurden im 20. Jahrhundert eigentlich die meisten wesentlichen Fragen geklärt. Dies anhand der Publikationen nachzuvollziehen ist eine spannende Aufgabe, der ich mich mit Freuden gestellt habe.

■ Danksagung

Herr Univ.-Prof. Dr. Alois Gessl von der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik für Innere Medizin III der Medizinischen Universität Wien hat mich dazu gebracht, mich mit dem Thema zu beschäftigen. Ihm sei für die zahlreichen, sehr hilfreichen Hinweise und Anregungen gedankt.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit der vorliegenden Publikation zu haben.

Literatur:

1. Eber O. Zur Entwicklung der Jodsalzprophylaxe in Österreich. (Editorial). Wien Klin Wochenschr 1998; 110: 733–7.
2. www.schilddruesenguide.de [gesehen Juli 2013].
3. Means JH. The thyroid and its diseases. 2nd ed. JB Lippincott Comp., Philadelphia-London-Montreal, 1948.
4. Guardini RA (Hrsg). Michelangelo Gedichte und Briefe. Project Gutenberg, 2005. <http://www.gutenberg.org/ebooks/15813>
5. Schmidtmüller JA. Über die Ausführungsgänge der Schilddrüsen. 1803. Landshut bei J. Attenkoler, Buchhändler. http://books.google.at/books?id=CA_AAAcAAJ&printsec=frontcover&hl=de&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false [gesehen 16.10.2013].
6. Rolleston HD. The endocrine glands in health and disease. Oxford University Press, London, 1936.
7. Coindet JF. Découverte d'un nouveau remède contre le goitre. Annales de Chimie et Physique 1820; 15: 49–59.
8. Baumann E. Über das normale Vorkommen von Jod im Thierkörper. Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 1895; 21: 319.

9. Baumann E. Über das Thyroiodin. Münch Med Wochenschr 1896; 43: 309.
10. Baumann E, Goldmann EE. Ist das Jodothyryn (Thyroiodin) der lebenswichtige Bestandtheil der Schilddrüse? Verlag Lehmann, 1896. http://books.google.at/books/about/Ist_das_Jodothyryn_Thyroiodin_der_lebens.html?id=zgY_cgAACAAJ&redir_esc=y
11. Gley E, Bourcet P. Présence de l'iode dans le sang. CR Acad Sci (Paris) 1900; 130: 1721.
12. Wagner-Jauregg J. Über den Kretinismus. Monatsschr Gesundheitspflege 1898; 16 (3).
13. Zuckerkandl B.: Österreich intim. Erinnerungen 1892–1942. Amalthea, Wien, 2013.
14. Wagner-Jauregg J. Kropfprophylaxe durch Vollsalz. Wien Klin Wochenschr 1925; 38: 1377–80.
15. Weissel M. Legal augmentation of iodine content in table salt from 10 to 20 mg KI/kg: documented effects a decade later. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003; 111: 187–90.
16. Plummer HS, Boothby WM. The value of iodine in exophthalmic goiter. Collected papers of the Mayo Clinic & the Mayo Foundation 1923: XV.
17. Parry CH. Collections from the unpublished medical writings. Underwood, London, 1825.

18. Graves RJ. Clinical lectures: lecture XII. Delivered at the Meath Hospital during the session of 1834–35. Medical Classics 1940; 5: 25.
19. Basedow CA. Exophthalmos durch Hyperthropie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wochenschr Ges Heilkunde 1840; 13: 197–228.
20. Magnus-Levy A. Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluss der Thyreoidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen. Berl Klin Wochenschr 1895; 32: 650.
21. Adams DD, Purves H. Abnormal responses in the assay of thyrotropin. Proceedings of Otago Medical School 1956; 34: 11–2.
22. Kriss JP, Plashkov V, Chien JR. Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed myxedema. J Clin Endocrinol Metab 1964; 24: 1005–28.
23. McKenzie JM, Williamson A. Experience with the bio-assay of the long-acting thyroid stimulator. J Clin Endocrinol Metab 1966; 26: 518–26.
24. McKenzie JM. Humoral factors in the pathogenesis of Graves' disease. Physiol Rev 1968; 48: 1005–28.
25. Smith BR, Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. Lancet 1974; 2: 427–31.
26. Mehdi SQ, Nussey SS. A radio-ligand receptor assay for the long-acting thyroid stimulator. Inhibition by the long-acting thyroid stimulator of the binding of radioiodinated thyroid-stimulating hormone to human thyroid membranes. Biochem J 1975; 145: 105–11.
27. Smith BR, Hall R. Binding of thyroid stimulators to thyroid membranes. FEBS Letter 1974; 42: 301–4.
28. Parmentier M, Libert F, Maenhaut C, et al. Molecular cloning of the thyrotropin receptor. Science 1989; 246: 1620–5.
29. MacKenzie JB, MacKenzie CG, McCollum EV. Effect of sulfanilylguanine on the thyroid of the rat. Science 1941; 94: 518–9.
30. Kennedy TH. Thioureas as goitrogenic substances. Nature 1942; 150: 223–34.
31. Astwood EB. The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. J Pharmacol Exp Ther 1943; 78: 79.
32. Astwood EB. Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. JAMA 1943; 122: 78–81.
33. Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. Int J Pediatr Endocrinol 2009; 2009: 132041.
34. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. Thyroid 1997; 7: 163–76.
35. Hevesy G. The absorption and translocation of lead by plants. A contribution to the application of the method of radioactive indicators in the investigation of the change of substance in plants. Biochem J 1923; 17: 439.
36. Hertz S, Roberts A, Evans RD. Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. Proc Soc Exper Biol Med 1938; 38: 510.
37. Hamilton JG, Soley MH. Studies in iodine metabolism of the thyroid gland by the use of radio-iodine in normal subjects and in patients with various types of goiter. Am J Physiol 1940; 131: 135.
38. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology VII. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. JAMA 1946; 131: 81–5.
39. Daniels GH. Radioactive iodine: a slice of history. Thyroid 2013; 23: 253–8.

40. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. J Am Med Assoc 1946; 132: 838–47.
41. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. Nature 1996; 379: 458–60.
42. Wegbereiter der modernen Medizin. Erwachet 2012; 9. <http://www.jw.org/de/publikationen/zeitschriften/g201209/wegbereiter-der-modernen-medizin/> [gesehen 16.10.2013].
43. Kocher T. Über Kropfexstirpung und ihre Folgen. Arch Klin Chir 1883; 39: 254–335.
44. Wolfer (Wölfler?) A. Die Kropfexstirpung an Hofrat Billroth's Klinik von 1877–1881. Wien Med Wochenschr 1882; 32: 5.
45. Horsley V. On the function of the thyroid gland. Proceedings of the Royal Society of London (1854–1905) 1884; 38: 5–7.
46. Horsley V. Remarks on the function of the thyroid gland: A critical and historical review. Br Med J 1892; 1: 215–9.
47. Kocher A. The treatment of hypothyroidism by thyroid transplantation. Br Med J 1923; 2: 560–1
48. Bettencourt R, Serrano JA. Un cas de myxœdème (cachexie pachydermique) traité par la greffe hypodermique du corps thyroïde d'un mouton. Compte rendu de la 19^{ème} session de l'Association française pour l'avancement des sciences. Limoges, 1890.
49. Murray GR. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. Br Med J 1891; 796–7.
50. Murray GR. The life history of the first case of myxoedema treated by thyroid extract. Br Med J 1920; i: 359–60.
51. Mygind H. Thyroiditis acuta simplex. J Laryngol 1895; 91: 181–93.
52. De Quervain F. Die akute nicht eitrige Thyroiditis. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 1904; (Suppl 1): 165.
53. Riedel B. Zu Tumoren führende Entzündung der Schilddrüse. Verh Dtsch Ges Chir 1896; 25: 101–5.
54. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Arch Klin Chir 1912; 97: 219–48.
55. Hashimoto K. My father and his teachers. Endocr J 2002; 49: 393–7.
56. Rose NR, Witebsky E. Studies in organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. J Immunol 1956; 76: 417–27.
57. Campbell PN, Doniach D, Hudson RV, et al. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). Lancet 1956; 271: 820–1.
58. Sawin CT. The heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881–1934). Endocr J 2002; 49: 399–403.
59. Weetman A. A hundred years of Hashimoto's thyroiditis. Thyroid 2013; 23: 135–6.
60. Duntas LH, Hiromatsu Y, Amino N. Centennial of the description of Hashimoto's thyroiditis: two thought-provoking events. Thyroid 2013; 23: 643–5.
61. Kendall EC. The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid. Its chemical nature and physiologic activity. JAMA 1915; 64: 2042.
62. Harington CR. Chemistry of thyroxine. II. Constitution and synthesis of desiodo-thyroxine. Biochem J 1926; 20: 300.
63. Harington CR, Barger G. III. Constitution and synthesis of thyroxine. Biochem J 1927; 21: 169–81.

64. Lyon DM. Note on the physiological test of synthetic thyroxine. *Biochem J* 1927; 21: 181–3.
65. Gross J, Pitt-Rivers R. The identification of 3,5,3'-L-triiodothyronine in human plasma. *Lancet* 1952; i: 439–41.
66. Roche J, Lissitzky S, Michel R. Sur la triiodothyronine, produit intermédiaire de la transformation de la diiodothyronine en thyroxine. *C R Acad Sci (Paris)* 1952; 234: 997–8.
67. Pitt-Rivers R, Stanbury JB, Rapp B. Conversion of thyroxin to 3,5,3'-triiodothyronine in athyreotic human subjects. *J Clin Invest* 1970; 49: 855–64.
68. Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine to triiodothyronine in athyreotic human subjects. *J Clin Invest* 1970; 49: 855–64.
69. Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 1959; 184 (Suppl 21): 1648–9.
70. Utiger RD. Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. *J Clin Invest* 1965; 44: 1277–86.
71. Ingbar SH, Braverman LE, Dawber NA, et al. A new method for measuring the free thyroid hormone in human serum and an analysis of the factors that influence its concentration. *J Clin Invest* 1965; 44: 1679–89.
72. Deftos LJ, Lee MR, Potts JT Jr. A radioimmunoassay for thyrocalcitonin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 60: 293–9.
73. Chopra IJ, Solomon DH, Beall GN. Radioimmunoassay for measurement of triiodothyronine in human serum. *J Clin Invest* 1971; 50: 2033–41.
74. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NL, et al. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest* 1973; 52: 1320–7.

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Weissel

Geboren 1946. 1964–1970 Studium der Medizin in Wien, danach bis 1973 am Univ.-Institut für Pharmakologie in Wien. 1973–1991 an der 2. Medizinischen Universitätsklinik. 1988 Verleihung des Titels Ao. Universitätsprofessor. Ab 1991 bis zur Pensionierung 2011 an der Klinik für Innere Medizin III der Medizinischen Universität Wien. 1996–2000 Stellvertreter des Vorstands dieser Klinik. Zusatzfacharzt (zum FA für Innere Medizin) für Endokrinologie und Stoffwechsel seit



1994. Mitglied der Jury des Billroth-Preises der Ärztekammer für Wien und des Forschungsförderungspreises der Erste Bank (Vorsitz von 1999–2011); 1994 Organisation der Jahrestagung der „European Thyroid Association“ in Wien. Mitglied des Vorstandes der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (2009–2010 Präsident, 2011–2015 Leiter der Sektion Schilddrüse).

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

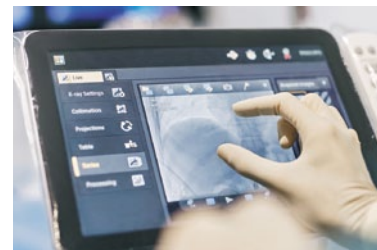
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)