

Zur Kenntniss des Jodothyrens.

Von

Dr. E. Roos,

Privatdozent und I. Assistent der medicinischen Poliklinik.

(Aus dem chemischen Laboratorium [med. Abtheilung] in Freiburg i. B.

Der Redaction zugegangen am 13. Februar 1898.)

Die letzten Wochen seines Lebens hat mein hochverehrter Lehrer Professor Baumann damit zugebracht, das Jodothyren aus Hammelsschilddrüsen in grösserer Menge darzustellen und zu untersuchen. Leider wurden schriftliche Aufzeichnungen über die Ergebnisse nach dem so plötzlichen Tode nicht gefunden und auch mündlich habe ich nur wenig über die letzten Arbeiten erfahren. Nur die Notizen über eine Kohlenstoff-Wasserstoff- und Stickstoffbestimmung des von Baumann dargestellten Jodothyrens haben sich erhalten. Doch war nicht genauer festzustellen, ob dieselben mit einem ganz oder weniger reinen Produkt ausgeführt worden sind. Ich theile die Analysen hier mit, ohne in der Lage zu sein, weitere Schlüsse daraus ziehen zu können.

0.2232 gr. Substanz gaben:

15,4 ccm. N bei 12° und 733 B = 7.89% N.

0.2330 gr. Substanz gaben:

0.4870 gr. CO₂ = 57.09% C.

0.1570 gr. H₂O = 7.48% H.

Ueber den Jodgehalt theilte mir Professor Baumann noch mit, dass es ihm nicht gelungen sei, wieder Substanzen mit so hohem Jodgehalt, wie in der ersten Mittheilung¹⁾ beschrieben, zu erhalten. Er sprach die Vermuthung aus, dass

¹⁾ Baumann, Diese Zeitschr. Bd. XXI, S. 323.

damals bei der Bestimmung wohl doch etwas Chlorsilber dem Jodsilber beigemischt gewesen sei.

Ich habe nun versucht, diese Untersuchungen fortzuführen, nachdem mich die Güte meines Lehrers am Anfang derselben hatte theilnehmen lassen. Die Versuche sind noch weit davon entfernt, abgeschlossen zu sein, und für manche Ergebnisse ist es noch unmöglich, eine Erklärung zu geben. Ich muss mich deshalb einstweilen vielfach auf die Anführung des Gefundenen beschränken. Bei der vorliegenden Arbeit bin ich Herrn Professor Kiliani und Herrn Privatdocent Dr. Autenrieth für manchen Rathschlag zu Dank verpflichtet.

In erster Reihe wurde versucht, eine grössere Menge Jodothyrim aus Hammelsschilddrüsen zur genaueren Untersuchung der Substanz darzustellen und dann weiter zu sehen, ob sich mit derselben Methode aus menschlichen Schilddrüsen dasselbe oder ein analoges Produkt erhalten liesse.

Bei der Darstellung wurde im Allgemeinen das schon beschriebene Verfahren¹⁾ angewendet. Die gut präparirten Drüsen wurden Anfangs 30 Stunden mit 10% Schwefelsäure gekocht, der gebildete Niederschlag abfiltrirt und zur möglichst vollständigen Entfernung beigemischter Stoffe nochmals 6—8 Stunden mit Schwefelsäure gekocht. Bei einem später zu beschreibenden Schilddrüsenmaterial aus der Schweiz, das getrocknet war und sehr viel Colloid enthielt, erwies sich eine so lange Kochzeit auch deshalb als nöthig, um das sehr harte und widerstandsfähige Colloid völlig aufzulösen. Das Jodothyrim wurde dann durch Erschöpfen des rohen Produkts mit grösseren Mengen siedenden Alkohols und völligem Entfetten der mit Milchzucker verriebenen eingedampften Alkoholextrakte mit einem Gemisch von Aether und Petroläther gewonnen. Beim Behandeln der Jodothyrim-Milchzuckerverreibung mit dem Aether ist der Verlust an jodhaltiger Substanz nur gering. Die Trennung des Jodothyrim vom Milchzucker geschah, indem das Gemisch mit der 7fachen Menge heissen Wassers versetzt wurde, worin

¹⁾ Vergl. E. Baumann u. E. Roos, Diese Zeitschr. Bd. XXI, S. 181.

sich der Milchzucker auflöst: darauf wurde über Nacht in der Kälte stehen gelassen. Dann kann das ungelöst gebliebene Jodothyrim abfiltrirt und völlig zuckerfrei gewaschen werden. Es geht dabei allerdings etwas jodhaltige Substanz in Lösung. Zum Schlusse wurde das Produkt durch Auflösen in 0,5%iger Natronlauge, Filtriren der Lösung und Wiederausfällen derselben mit Essigsäure weiter gereinigt. Die Substanz löst sich leicht und vollkommen im Alkali und fällt beim Ansäuern in braungelben Flocken fast quantitativ wieder aus. In den Filtraten, die vom Umfällen grösserer Jodothyrimengen stammten, liessen sich jeweils nur sehr geringe Jodmengen nachweisen. Das Trocknen der Substanz geschah über Schwefelsäure, manchmal auch bei 60° im Luftbade.

Später wurden dann die Drüsen nur 15 Stunden gekocht, da es sich zeigte, dass man beim kürzeren Kochen Substanzen von etwa demselben Jodgehalt erhält und zugleich die Ausbeute eine etwas bessere ist.

Bei 2 Substanzen, die auf die oben beschriebene Art mit 3½ tägigem Kochen aus 2 verschiedenen Sendungen von Hammelsschilddrüsen dargestellt wurden, ergab sich das eine Mal ein Gehalt von 4,98%, das andere Mal von 4,81% Jod.¹⁾

Alle bei den zu beschreibenden Versuchen verarbeiteten Hammelsschilddrüsen verdanke ich den Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. in Elberfeld und spreche auch hier meinen verbindlichsten Dank dafür aus.

Die Jodbestimmungen wurden folgendermassen ausgeführt: die abgewogene Substanz wurde im Nickeltiegel mit einigen Cubikcentimetern Wasser und etwas reinem Natronhydrat (e natrio) langsam zur Trockne gebracht und dann durch Zusatz von etwas Salpeter, wovon nur wenig nöthig ist, geschmolzen. Die Schmelze wurde mit heissem Wasser aufgenommen, bis zur Klarheit filtrirt, mit Silbernitratlösung versetzt und mit verdünnter Salpetersäure angesäuert. Nach Erwärmen auf dem Wasserbade wurde der gebildete Jodsilberniederschlag auf ein aschefreies Filter gebracht, ausgewaschen und verascht. Es zeigte

1) Das Jodsilber mit etwas verdünntem Ammoniak ausgewaschen.

sich aber bald, dass der gewogene Niederschlag kein reines Jodsilber war, sondern etwas Chlorsilber beigemengt enthielt. Wurde nämlich der ursprüngliche Jodsilberniederschlag auf dem Filter mit verdünntem Ammoniak behandelt, so ging immer etwas davon in Lösung und nach Ansäuern des übrigens kaum klar zu erhaltenden ammoniakalischen Filtrates mit Salpetersäure wurde jeweils ein deutlicher Niederschlag von Chlorsilber erhalten. Dieser auffallenden Erscheinung des Vorkommens von Chlor in der so weit gereinigten Substanz wurde bei einem mit grösseren Mengen ausgeführten Versuch weitere Beachtung geschenkt.

Es wurden zu diesem Zweck etwa 780 in Alkohol conservirte Drüsenlappen von Hammelsschilddrüsen verarbeitet, deren Gesamtgewicht nach Entfernung des Alkohols 1000 gr. betrug. Sie wurden 15 Stunden mit der Schwefelsäure gekocht und dann wie oben beschrieben weiter behandelt. Das erhaltene Produkt wurde am Schlusse dreimal in 0,5%iger Natronlauge gelöst, jeweils mit Essigsäure wieder ausgefällt und gut ausgewaschen. Für die 0,5%ige Natronlauge kam, um Chlorbeimengungen sicher auszuschliessen, nur Natronhydrat aus Natrium dargestellt zur Benutzung und zum Ausfällen Essigsäure anstatt der Anfangs verwendeten Salzsäure. Die Filtrate der beiden letzten Fällungen, welche völlig klar und blassgelb waren, wurden eingedampft und ein Gesamtjodgehalt von nur 3,5 mgr., also ein minimaler Verlust, gefunden. Am Schlusse ergaben sich aus den 1000 gr. Drüsen — grössere Verluste als die unvermeidlichen bei den vielen Massnahmen, dem Filtriren und Wiederabnehmen vom Filter, fanden nicht statt — 7,5 gr. lufttrockenes Jodothyrim in Form eines braunen, ganz wenig hygroskopischen Pulvers. Das beim Kochen der Drüsen mit der Schwefelsäure in Lösung gehende Jodothyrim wurde einstweilen nicht in den Bereich der Untersuchungen gezogen.

Da bei den früher analysirten Substanzen gefunden worden war, dass bei der gewichtsanalytischen Jodbestimmung der Jodgehalt wegen der Beimengung von Chlor etwas zu hoch gefunden wurde, machte ich den Versuch, den Jodgehalt colorimetrisch zu bestimmen, wie dies vorher von Baumann

für die Gesamtsubstanz der Schilddrüse angegeben worden war.¹⁾ Das Verfahren erwies sich auch hier recht brauchbar. Auch hat es den Vortheil, dass die Bestimmungen mit nur sehr wenig Substanz ausgeführt werden können. Es ist sogar unzweckmässig, bei Körpern mit 4–5% Jod grössere Mengen als 0,05–0,07 gr. zu nehmen, da sonst die feinen Farbenunterschiede der Chloroformlösungen nicht mehr so deutlich zu erkennen sind. Die verwendete Chloroformmenge war gewöhnlich für jeden Cylinder 20 cem. Bisweilen ist die ausgeschüttelte Jodchloroformlösung nicht klar, ohne dass ein besonderer Grund dafür aufzufinden ist, und kann manchmal auch nicht durch Zusatz von gesättigter Glaubersalzlösung völlig geklärt werden. Dann wird durch Zusatz weiterer 10 cem. Chloroform völlige Klärung erreicht. Die Vergleichsjodkaliumlösung, wozu chemisch reines Jodkalium verwendet wurde, war so eingestellt, dass 1 cem. derselben 0,1 mgr. Jod entsprach. Die Bestimmungen sind bei einiger Uebung bis auf 0,1–0,2 mgr. Jod genau zu machen.

Bei der aus den Hammelsschilddrüsen gewonnenen, dreimal mit Essigsäure gefällten Substanz ergab sich colorimetrisch ein Jodgehalt von 4,2%. Es waren z. B., um eine genau gleiche Färbung wie die von 0,0665 gr. Substanz stammende Jodchloroformlösung zu erhalten, 28 cem. der Vergleichsjodkaliumlösung erforderlich. 2 andere Analysen fielen entsprechend aus.

Bei einer gewichtsanalytischen Bestimmung des Jods und Chlors lieferten 0,301 gr. Substanz 0,024 gr. AgJ, was einem Gehalt von 4,4% Jod entspricht, und 0,0044 gr. AgCl = 0,35% Chlor. Die Trennung von Chlor- und Jodsilber geschah wie oben beschrieben, mit verdünnter Ammoniaklösung. Die colorimetrische Bestimmung wurde also auf diese Weise gut bestätigt und die etwas höheren Jodwerthe, die fast immer gewichtsanalytisch erhalten wurden, sind wohl so zu erklären, dass jeweils geringe Mengen von Chlorsilber bei dem Behandeln mit dem verdünnten Ammoniak nicht in Lösung gingen. —

¹⁾ E. Baumann, Diese Zeitschr. Bd. XXII, S. 2. Vergl. auch Oswald, Diese Zeitschr. Bd. XXII, S. 275.

Was den Chlorgehalt der Substanz anlangt, so ist nicht leicht zu denken, dass derselbe eine anorganische Beimengung darstellt, was bei der Reinheit und Chlorfreiheit der verwendeten Reagentien, sowie dem sorgfältigen Auswaschen der Substanz kaum möglich ist. Ob es sich um die Beimengung einer in der Schilddrüse schon vorgebildeten, bisher im Körper unbekannt chlorhaltigen, organischen Verbindung oder vielleicht um ein beim Kochen der Drüsen mit der Schwefelsäure durch Abspaltung von Salzsäure aus ja stets vorhandenen Chloriden und Verbindung derselben mit einer organischen Componente entstandenes Kunstprodukt handelt, soll in späteren Untersuchungen festzustellen versucht werden. Zum Molekül des Jodothyrens scheint das Chlor nicht zu gehören.

Vorläufige Versuche hatten gezeigt, dass die Substanz schwefelhaltig ist. Der Schwefel wurde in der Lösung der mit Natronhydrat und Salpeter bewirkten Schmelze als Baryumsulfat gefällt und gewogen. 0,3462 gr. Substanz gaben 0,0353 gr. $\text{BaSO}_4 = 1,40\%$ Schwefel.

Bei dem Versuche einer Phosphorbestimmung wurde die Lösung der Schmelze von 0,410 gr. Substanz mit verdünnter Salzsäure angesäuert, dann mit Ammoniak übersättigt und mit Magnesiamischung längere Zeit stehen gelassen. Es bildete sich ein kaum sichtbarer, nicht wägbarer Niederschlag, so dass das Jodothyren wohl frei von Phosphor angenommen werden darf.

Stickstoff-, Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmungen ergaben folgende Werthe:

0,1528 gr. Substanz gaben 11,8 ccm. N bei 15° und 750 B = 8,92% N.

0,2018 gr. Substanz gaben

0,4210 gr. $\text{CO}_2 = 56,89\%$ C.

0,1336 gr. $\text{H}_2\text{O} = 7,35\%$ H.

Bis zu einer Temperatur von 260° war ein Schmelzen oder Zusammensintern der Substanz nicht zu beobachten. Beim Erhitzen im Reagensglase schmilzt sie unter völliger Zersetzung.

Eine Aschebestimmung in 0,3454 gr. Substanz ergab 0,0014 gr. Rückstand = 0,4% Asche. Dieselbe zeigte so starke Eisenreaction, dass wohl ein erheblicher Theil derselben aus Eisenoxyd bestand.

Nun wurden 3 gr. dieser Substanz nochmals zweimal in 0,5% iger Natronlauge gelöst und mit Essigsäure wieder gefällt. Eine colorimetrische Jodbestimmung des trockenen Produkts ergab einen Gehalt von 4,25% Jod. Die völlig klaren Filtrate der zwei Fällungen wurden auf ein kleines Volumen eingedampft. Ein Drittel enthielt 0,2 mgr. Jod, so dass also im Ganzen nur 0,6 mgr. Jod in Lösung gegangen waren. Nach weiterem viermaligen Umfällen auf dieselbe Weise wurden colorimetrisch 4,13% resp. 4,2% Jod gefunden.

Gewichtsanalytisch ergab sich bei dieser letzten Substanz 4,38% Jod und 0,46% Chlor.

0,2464 gr. Substanz gaben 0,020 gr. AgJ = 4,38% J und 0,0046 gr. AgCl = 0,46% Cl.

Auf Grund dieses Resultates kann man wohl sagen, dass der Jod- und Chlorgehalt der Substanz nach dem mehrfachen Umfällen derselbe geblieben ist. Die beobachteten Differenzen liegen innerhalb der Fehlerquellen.

Bei einer Schwefelbestimmung derselben reinsten Substanz lieferten 0,350 gr. 0,0370 gr. BaSO₄ = 1,4% Schwefel.

Elementaranalysen:

0,1970 gr. Substanz lieferten 15,6 ccm. N bei 20° und 753 B 8,84% N.

0,1436 gr. Substanz lieferten

0,3686 gr. CO₂ = 58,92% C.

0,1150 gr. H₂O = 7,48% H.

Leider war in Folge eines Verlustes für eine 2. Analyse nicht mehr genügend Substanz vorhanden.

Das Jodothyrim löst sich in concentrirten Mineralsäuren und Eisessig mit dunkelbrauner Farbe. Auf Zusatz von selbst viel Wasser bleibt es in Lösung. Ferner wird es von sehr verdünntem Alkali und Alkalicarbonat sowie Ammoniak leicht aufgelöst. In Wasser ist die trockene Substanz nahezu unlöslich, das feuchte, frisch gefällte Jodothyrim etwas löslicher. In Aether und Chloroform ist es fast unlöslich.

Aus der stark verdünnten essigsäuren Lösung wird die Substanz durch Essigsäure und Ferrocyankalium, durch Esbach'sches Reagens, durch Phosphormolybdänsäure und Phosphor-

wolframsäure, auch durch Quecksilberchlorid bei Zusatz von Salzsäure in Form von bräunlichen Flocken ausgefällt. Die Millon'sche Reaction und die Biuretprobe fallen negativ aus.

Beim Behandeln des Jodothyrim mit verdünnter Schwefelsäure und Natriumnitrit — von der Ausführung dieser Reaction mit rauchender Salpetersäure musste abgesehen werden, da selbst die sogenannte reine Salpetersäure Spuren von Jod enthält — wurde auch bei längerem Stehen kein Jod abgespalten.

Nachdem nun aus verschiedenen Sendungen von Hammelschilddrüsen auch bei verschieden langem Kochen eine Substanz von so ähnlichem Jodgehalt erhalten wurde und aus den andern obigen Daten scheint mir der Schluss berechtigt, dass wir im Jodothyrim der Hammelschilddrüse ein chemisches Individuum vor uns haben, welches höchstens noch in einem geringen Procentsatz Beimengungen enthält, die zu entfernen bisher nicht gelungen ist.

Der Körper ist in mancher Hinsicht dem künstlich dargestellten Jodalbamin und Derivaten desselben, die Hofmeister¹⁾ neuerdings beschrieben hat, ähnlich. Doch zeigt ein Blick auf die Zusammensetzung der Substanzen ihre grosse Verschiedenheit.

Jodhaltige Substanz aus menschlichen Schilddrüsen aus der Schweiz.

Gleichzeitig mit der Darstellung des Jodothyrim aus den Hammelschilddrüsen wurde versucht, ob sich mit derselben Methode vielleicht ein analoges Produkt aus menschlichen Schilddrüsen gewinnen liesse. Es wurde dabei die Hoffnung gehegt, aus der Vergleichung der entsprechenden jodhaltigen Substanzen der Schilddrüsen aus verschiedenen Gegenden Anhaltspunkte über den Chemismus der Schilddrüse zu erhalten und vielleicht Differenzen zwischen Kropfgegenden und Nicht-Kropfgegenden zu finden. Die Bestimmungen des Jodgehalts der Gesamtschilddrüsen-substanz, wie sie von Baumann bald nach der Entdeckung des Jodothyrim in reichlicher Menge an Schilddrüsen verschiedener Herkunft ausgeführt wurden,²⁾ schienen

1) Hofmeister, Diese Zeitschr. Bd. XXIV, S. 159.

2) E. Baumann, Diese Zeitschr. Bd. XXII, S. 1.

zu ergeben, dass zwischen dem Jodgehalt der Schilddrüsen und dem Vorkommen von Kröpfen in bestimmten Gegenden ein gewisser Zusammenhang besteht, indem die Schilddrüsen aus Kropfgegenden bei höherem Durchschnittsgewicht einen geringeren Jodgehalt aufwiesen, die aus kropffreier Gegend bei kleinerem Gewicht jodreicher waren. Bald folgten weitere einschlägige Untersuchungen von Weiss)¹, Oswald²), Severin Jolin³), von denen besonders die von Oswald, welcher eine grosse Zahl von Schilddrüsen aus verschiedenen Gegenden der Schweiz auf Veranlassung von Baumann untersuchte, zeigen, dass eine solche Gesetzmässigkeit nicht angenommen werden kann. Es wurde nämlich häufig gerade an Orten mit Kropfendemien ein absolut und relativ zum Gewicht der Drüse höherer Jodgehalt gefunden, als in kropffreien Gegenden oder solchen mit weniger intensiver Kropfendemie der Schweiz. Auch der absolute Jodgehalt der schweizer Schilddrüsen erwies sich als bedeutend höher, als der von Baumann für die kropffreien Orte Berlin und Hamburg gefundene. Auch bei Thieren (Kälbern), wobei der bei menschlichen Schilddrüsen, wenn sie sehr jodreich sind, immer mögliche Einwand, dass der Träger mit Jod behandelt wurde, wegfällt, konnte Oswald bei solchen aus kropffreier und Kropfgegend prinzipielle Differenzen im Jodgehalt nicht auffinden. Die einzige Gesetzmässigkeit, die er feststellen konnte, war die, dass die Drüsen mit viel Colloid auch viel Jod enthielten, so dass man annehmen muss, dass sich im Colloid die Hauptmenge der jodhaltigen Substanz befindet, ein Schluss, der mit andern Untersuchungen und Ueberlegungen gut zusammenpasst.

Die Schilddrüsen aus der Schweiz verdanke ich Herrn Dr. Oswald, welcher mir die Reste der von ihm aus vielen Theilen des Landes zu seinen oben angeführten Untersuchungen gesammelten menschlichen Schilddrüsen freundlichst überlassen hat. Dieselben waren fast durchweg stark colloid, manche auch

1) Münchner med. Wochenschr. 1897. Nr. 1.

2) l. c.

3) Nordiskt med. Arkiv. Festband. Nr. 35.

cystisch entartet. Nach dem Kochen dieser Drüsen mit der Schwefelsäure zeigte sich die auffallende Erscheinung, dass die Masse reichlich feine glänzende Krystallnadeln enthielt. Dieselben erwiesen sich als Gyps, welcher offenbar durch Einwirkung der Schwefelsäure auf den Kalk, der in Form von Einlagerungen vielfach in den degenerirten Drüsen vorhanden ist, entstanden war. Diese Erscheinung trat beim Kochen von Hammelsschilddrüsen oder der später zu beschreibenden menschlichen aus Kiel nicht ein.

Die Drüsensubstanz wurde in einzelnen Portionen verarbeitet, welche Drüsen aus verschiedenen Gegenden enthielten, aber nicht etwa so, dass alle Portionen gleichmässig zusammengesetzt waren. Trotzdem lieferten die einzelnen Darstellungen Produkte von ziemlich übereinstimmendem Jodgehalt. So ergaben zwei gewichtsanalytische Bestimmungen bei zwei getrennt dargestellten Substanzen 1,8 resp. 1,69% Jod, wobei das Jodsilber kurze Zeit mit sehr verdünntem Ammoniak ausgewaschen worden war.

0,1892 gr. Substanz gaben 0,0065 gr. AgJ = 1,8% J.

0,446 gr. Substanz gaben 0,014 gr. AgJ = 1,69% J.

Elementaranalyse der letzteren Substanz:

0,2048 gr. gaben 0,4546 gr. CO₂ = 60,53% C und

0,1554 gr. H₂O = 8,43% H.

0,1958 gr. gaben 18,5 cem. N bei 23° und

7,43 B = 10,4% N.

Ein weiteres Produkt zeigte colorimetrisch einen Jodgehalt von 1,24%. Gewichtsanalytisch wurde 0,59% Chlor und 1,25% Jod gefunden.

0,2255 gr. Substanz lieferten 0,0054 gr. AgCl = 0,59% Cl und

0,0052 gr. AgJ = 1,25% J.

Bei einer Schwefelbestimmung ergab 0,2245 gr. Substanz 0,023 gr. BaSO₄ = 1,4% Schwefel.

Stickstoff, Kohlenstoff und Wasserstoff zeigten folgende Werthe:

0,1870 gr. Substanz gaben 0,4228 gr. CO₂ = 61,66% C und

0,1368 gr. H₂O = 8,08% H.

0,1530 gr. Substanz gaben 0,3424 gr. CO₂ = 60,96% C und

0,1060 gr. H₂O = 7,69% H.

0,1126 gr. Substanz gaben 10.2 ccm. N bei 17° und
754 B = 10.42° N.

Ueber die Grösse der Ausbeute an der jodhaltigen Substanz kann ich leider nur wenig genaue Angaben machen. Bei den 3 getrennten Darstellungen, wobei nahezu 800 gr. trockener Drüsen verarbeitet wurden, ergab sich zusammengerechnet kaum 2,5 gr. Dieses Ergebniss ist sehr bemerkenswerth im Vergleich mit der aus einer viel kleineren Quantität Kieler Schilddrüsen erhaltenen unverhältnissmässig grösseren Menge, auch dann noch, wenn man bei dem längeren Kochen der schweizer Drüsen einen Verlust annimmt.

Die Substanz löst sich ebenso wie das Jodothyrim des Hammels in Eisessig und Mineralsäuren und bleibt auch bei Zusatz von viel Wasser in Lösung. Aus der essigsäuren Lösung in Form wird es durch die oben angeführten Fällungsmittel ebenfalls von bräunlichen Flocken ausgefällt. Verdünnte Schwefelsäure und Natriumnitrit spalten auch bei längerem Einwirken kein Jod ab.

Um einen gewissen Aufschluss darüber zu erhalten, ob die Bindung des Jods in dieser aus menschlichen Drüsen dargestellten Substanz wohl dieselbe sei wie im Jodothyrim, wurde ein Stoffwechselfersuch beim Hunde angestellt und gesehen, ob die Substanz ähnlich auf den Stoffwechsel wirkte, wie eine auf Jod bezogene etwa entsprechende Menge Jodothyrim. Es ergab sich jedenfalls eine qualitativ identische und soweit eine quantitative Schätzung hier überhaupt möglich, nach früheren Erfahrungen auch einigermaßen quantitativ entsprechende Einwirkung. Es wurden zwei Mal 0,2 gr. Substanz von 1,45% Jodgehalt, was auf Jod bezogen etwa 0,07 gr. Jodothyrim entspricht,¹⁾ eingegeben. Der Versuch wurde wie früher angestellt,²⁾ indem das Thier mit einem jeden Tag genau gleichmässigen Futter, das jeweils völlig verzehrt wurde, auf ein annäherndes Gleichgewicht gebracht wurde. Wenn diese Versuchsart auch etwas an Exactheit zu wünschen übrig lässt, so kann man,

1) Gleich etwa 10 gr. des käuflichen Jodothyrim, von dem 1 gr. 0.3 mgr. Jod enthält.

2) Vergl. E. Roos, Diese Zeitschr. Bd. XXI. S. 26. Bd. XXII. S. 58. Münchner med. Wochenschr. 1896. Nr. 47.

wie folgende Tabelle zeigt, die Einwirkung der Substanz doch ganz gut studiren. Dieselbe wurde jeweils Morgens 9 $\frac{1}{2}$ Uhr nach dem Schlusskatheterismus mit der neuen Nahrung in etwas Milch derselben eingegeben.

Datum	Menge	Spez.-Gew.	Ausscheidung von			Einnahmen	Körpergewicht	Bemerkungen.
			N	NaCl	P ₂ O ₅			
11. Mai 1897	590	1011	3.84	1.06	0.78		11120	
12.	545	1011	4.17	0.98	0.86		11130	
13.	510	1010	4.10	0.91	0.80		11200	
14.	530	1013	3.96	1.06	0.78		11200	0.2 gr. Substanz aus schweizer Drüsen, davon etwas wieder ausgespuckt.
15.	615	1014	4.75	1.90	0.80	Täglich	11090	
16.	570	1014	4.60	1.53	0.70	je 100 gr.	11000	
17.	460	1013	3.86	0.78	0.73	Hunde- kuchen.	11040	
18.	510	1011	3.94	0.61	0.88	500 ccm.	11170	
19.	520	1012	3.85	0.62	0.91	Milch.	11240	0.2 gr. derselben Substanz.
20.	660	1012	4.96	1.91	0.91	300 ccm. Wasser.	11070	
21.	560	1013	4.92	1.34	0.66		11000	
22.	490	1015	4.27	1.07	0.82		11040	
23.	500	1012	3.23	0.65	0.70		11150	
24.	500	1011	3.50	0.70	0.74		11240	
25.	550	1012	3.83	0.99	0.90		11260	

Jodhaltige Substanz aus menschlichen Schilddrüsen aus Kiel.

Ich verdanke das Material der grossen Freundlichkeit des Herrn Geh. Med. Rathes Professor Heller in Kiel und spreche auch hier meinen verbindlichsten Dank dafür aus.

Die Drüsen zeigten im Allgemeinen kaum pathologische Veränderungen und wogen durchschnittlich 10—25 gr., so wie sie aus dem Alkohol kamen, in dem sie conservirt wurden, waren also jedenfalls nicht strumös vergrössert. Es wurden etwa 40 ganze Drüsen verschiedener Grösse, welche zusammen 670 gr. wogen, verarbeitet. Da bei denselben keine Colloidmassen aufzulösen waren und sich bei den Hammelsschilddrüsen gezeigt hatte, dass auch bei verschieden langem Kochen Produkte von etwa gleichem Jodgehalt bei etwas besserer Ausbeute re-

sultirten, wurde das Kochen mit der Schwefelsäure auf 15 Stunden beschränkt und sonst ganz wie bei den schweizer Drüsen verfahren. Die am Schlusse erhaltene Substanzmenge betrug etwas weniger als 4 gr.

Bei der colorimetrischen Jodbestimmung wurde 2,4% Jod gefunden. Gewichtsanalytisch 0,5% Chlor und 2,76% Jod.

0,2820 gr. Substanz lieferten 0,0058 gr. $\text{AgCl} = 0,50\%$ Cl und
0,0144 gr. $\text{AgJ} = 2,76\%$ J.

Aus 0,3262 gr. Substanz wurde 0,0334 gr. $\text{BaSO}_4 = 1,4\%$ Schwefel erhalten.

Bei einer Phosphorbestimmung mit 0,3515 gr. Substanz fielen nur minimale, nicht wägbare Mengen von $\text{Mg}(\text{NH}_4)\text{PO}_4$ aus. Der Substanz sind somit wohl Spuren eines phosphorhaltigen Stoffes beigemischt.

Elementaranalysen:

0,1126 gr. Substanz lieferten 10,2 ccm. N bei
17° und 754 B = 10,42% N.

0,1658 gr. Substanz lieferten 13,8 ccm. N bei
14° und 749 B = 9,65% N.

0,1885 gr. Substanz lieferten:

0,3943 gr. $\text{CO}_2 = 57,04\%$ C und

0,1236 gr. $\text{H}_2\text{O} = 7,28\%$ H.

Eine Aschebestimmung mit 0,3116 gr. Substanz ergab 0,0015 gr. Glührückstand = 0,47%. Derselbe erwies sich beim Ausziehen mit verdünnter Salzsäure und Zusatz von Ferroxyan-kalium stark eisenhaltig.

Auch diese Substanz zeigt dieselbe Löslichkeit in starken Säuren und Alkalien wie die beiden vorhergehenden und dieselbe Fällbarkeit durch Fällungsmittel aus der essigsauren Lösung. Durch Schwefelsäure und Natriumnitrit wird ebenfalls kein Jod abgespalten.

Ich gebe hier eine kurze tabellarische Zusammenstellung von Durchschnittswerthen, welche bei der Analysirung der 3 Substanzen gefunden wurden. Da, wie oben schon bemerkt, die Substanzen offenbar noch nicht völlig chemisch rein sind, möchte ich diese Zahlen als vorläufige Durchschnittswerthe angesehen wissen, die eventuell noch Aenderungen erfahren

könnten¹⁾. Von besonderem Interesse wird es noch sein, die aus anderen Organen mit dem Verfahren abzuschheidenden Substanzen mit diesen zu vergleichen.

In %	Jodothylin (Hammel)	Substanz aus menschl. Schilddrüsen (Schweiz)	Substanz aus menschl. Schilddrüsen (Kiel)
J	4.31	1.31	2.58
S	1.40	1.40	1.40
X	8.91	10.41	10.03
C	58.24	61.41	57.04
H	7.43	8.06	7.28
Asche	0.40	—	0.47
Cl	0.4	0.52	0.5

Da das Jodothylin aus Hammelsschilddrüsen bei verschiedenen langem Kochen einen ziemlich gleichen Jodgehalt zeigte, so sind die beiden Substanzen aus menschlichen Schilddrüsen, aus der Schweiz und aus Kiel immerhin, wenn auch mit einem gewissen Vorbehalt, zu vergleichen.²⁾ Es fällt dabei ihr verschiedener Jodgehalt neben sonstiger grosser Aehnlichkeit auf. Wenn man dabei noch in Betracht zieht, dass das schweizer Material sich bei den Untersuchungen von Oswald als im Allgemeinen sehr jodhaltig erwiesen hatte und nur relativ so wenig und jodarme Substanz lieferte, während aus den nicht colloid und kropfig entarteten Kieler Drüsen relativ viel mehr und jodreichere Substanz erhalten wurde, so liegt der Gedanke nahe, dass die reichlichen Jodaufspeicherungen im Colloid bei den schweizer Schilddrüsen vielleicht nur zum kleinen Theil

¹⁾ Anmerkung bei der Correctur: Nachträglich wurde gefunden, dass durch Auskochen der Substanzen am Schlusse der Reinigung mit Chloroform, in welches noch geringe Mengen einer anscheinend fettartigen Verunreinigung hineingehen, der Jodgehalt der Produkte sich um 0.2—0.3% erhöhen lässt.

²⁾ Ein Versuch, einen kleinen Rest der Kieler Schilddrüsen ebenso lange wie die aus der Schweiz zu kochen, um völlig gleichmässig hergestellte Substanz, wenigstens zur Bestimmung des Jodgehalts, zu haben, konnte wegen eines grösseren Verlustes einstweilen nicht durchgeführt werden.

in Form der dem Jodothyrim entsprechenden Substanz stattfanden, während dies bei den normalen Schilddrüsen aus Kiel viel mehr der Fall war. Man könnte so bei der Kropfbildung an eine Veränderung des Jodchemismus in der Schilddrüse denken, indem bei demselben nur wenig Jodothyrim, im Uebrigen eine pathologisch veränderte Jodverbindung gebildet würde. Ist diese Störung zu einer bestimmten Höhe fortgeschritten, so müssten sich dann allgemeine Störungen in Form des Cretinismus geltend machen. Dass der Cretinismus mit Störungen in der Schilddrüsenfunction zusammenhängt, ist wohl allgemein anerkannt, und in der letzten Zeit erst habe ich ein ausgesprochen cretinistisches Kind von $3\frac{3}{4}$ Jahren beobachtet, welches seit längerer Zeit völlig im Wachsthum stehen geblieben war. Unter Jodothyrimgebrauch wuchs es in 7 Monaten um $7\frac{1}{2}$ cm., wobei das Körpergewicht Anfangs stark sank, später wieder langsam stieg (Anfangs 16,45 kg., nach 7 Monaten 16,25 kg.), und nahm auffallend an Lebhaftigkeit und auch an geistiger Regsamkeit zu.

Dass sich das Jodothyrim des Hammels von den analogen Substanzen aus der menschlichen Schilddrüse etwas unterscheidet, wenn es auch nach allen Eigenschaften als eine sehr nahe verwandte Substanz angesehen werden muss, darf nicht weiter wundern, da ja z. B. auch die Hämoglobine verschiedener Species nicht völlig identisch sind.