

## Zur Kenntniss des Jodothyrens.

II. Mittheilung.

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 26. April 1898.)

Nachdem von Baumann und Anderen gezeigt worden war, dass man durch Einführung von Jod oder Jodverbindungen in den Körper den Jodgehalt der Schilddrüse erheblich erhöhen kann, lag der Gedanke nahe, zu versuchen, ob man nicht der toten Schilddrüse resp. dem Jodothyrin noch Jod zuführen könnte. Es wurde deshalb versucht, einerseits das Jodothyrin selbst und andererseits die Schilddrüsensubstanz zu jodiren und aus den so behandelten Drüsen Jodothyrin darzustellen.

Behufs Einführung von Jod in das Jodothyrin wurde dasselbe mit Jodkalium im Ueberschuss, dem vierten Theil Jodsäure sowie der entsprechenden Menge verdünnter Schwefelsäure versetzt und das Gemenge 6 Stunden auf dem Wasserbade unter häufigem Umschütteln digerirt. Das Entfernen des überschüssigen Jods geschah durch Auswaschen des Produkts mit Jodkalilösung und Wasser und nach dem Trocknen desselben durch Auskochen mit Chloroform, so lange noch Jod in dasselbe hineinging. Zum Schlusse wurde die Substanz einmal in 0,5 %iger NaOH gelöst und mit Essigsäure wieder ausgefällt.

Bei zwei Versuchen resultirten Produkte von 10,89 und 10,3 % Jod.

Der N-Gehalt, welcher bei der letzteren Substanz bestimmt

wurde, zeigte eine geringe Steigerung gegenüber dem ursprünglichen. Ursprünglich 9,65<sup>o</sup> o, jetzt 10,83<sup>o</sup> o.

Analysen.

0,1520 gr. Substanz gaben 12,6 ccm. N bei 11° und 742 B = 9,65<sup>o</sup> o N

0,1784 gr. jodirte Substanz gaben 17,2 ccm. N bei 13° und 727 B =  
10,83<sup>o</sup> o N.

Dagegen ging der Schwefel, welcher ursprünglich in der Menge von 1,4<sup>o</sup> o enthalten war, bis auf eine kleine Spur zurück.

Analyse.

0,1570 gr. Substanz gaben 0,0015 gr. Ba SO<sub>4</sub> = 0,13<sup>o</sup> o S.

Das jodirte Produkt gibt mit Natriumnitrit und verdünnter Schwefelsäure in der Kälte wie das Jodothyrim kein Jod ab, wohl aber etwas beim Erwärmen und zwar etwas mehr als das Jodothyrim. Mit verdünnter Schwefelsäure geben beide beim Kochen kein Jod ab. Die jodirte Substanz löst sich wie das Jodothyrim, nur nicht ganz so leicht in Eisessig und fällt ebenfalls beim Verdünnen mit Wasser nicht aus. Aus dieser essigsäuren Lösung entstehen mit denselben Fällungsmitteln, die beim Jodothyrim versucht wurden, ähnlich sich verhaltende Niederschläge wie aus der Lösung des Jodothyrins.<sup>1)</sup>

Es wurde nun sofort die Untersuchung der Wirksamkeit dieser jodirten Substanz angeschlossen und dieselbe mit Milchezucker so verrieben, dass 1 gr. der Verreibung 0,3 mgr. Jod, also die gleichen Mengen wie 1 gr. Jodothyrim des Handels enthält. Die Prüfung wurde in erster Reihe bei Kropfkrankeu angestellt, so dass zuerst die jodirte Substanz und nachher zur Kontrolle Jodothyrim gegeben wurde.

Einige Krankengeschichten seien etwas genauer angeführt.<sup>2)</sup>

1) Das Jodothyrim löst sich in concentrirten Mineralsäuren, fällt aber beim Verdünnen mit Wasser wieder aus. Die Lösung in Eisessig kann man aber beliebig verdünnen, ohne dass das Jodothyrim daraus gefällt wird. Man kann deshalb für die beschriebenen Fällungen (siehe diese Zeitschrift Bd. XXV, S. 7) nur die essigsäure Lösung benutzen, und zwar löst man das Jodothyrim in wenig Eisessig und verdünnt die braune Lösung mit viel Wasser.

2) In den Krankengeschichten sind jeweils nur die Endresultate der Behandlung mit einer Substanz angegeben, während die Kranken jeden 3. bis 4. Tag untersucht wurden.



1. E. Franz, 7 Jahre alt.

R. Schilddrüsenlappen fast hühnereigross, weich, glatt. Cysten-Besonders stark unten, nach oben schwächer werdend. L. Lappen etwa halb so gross wie R; ähnlich weich und glatt. Umfang 29 cm. Kind etwas blass. Puls 92.

10—17. III. (8 Tage) täglich 1 gr. jodirtes Jodothyrim à 0.3 mgr. 1. Keinerlei Beschwerden von den Pulvern.

18. III. Struma sichtlich kleiner geworden und die Lappen schärfer abgegrenzt, aber beiderseits noch erheblich sicht- und fühlbar vergrössert. Umfang 27.5 cm. Puls 80.

19—24. III. (6 Tage) je 1 gr. Jodothyrim. 25. III. Schilddrüse beiderseits sehr erheblich verkleinert. Umfang schwach 26 cm. Von beiden Lappen nur noch etwas derbe, scharf begrenzte Reste zu fühlen, die nur bei seitlicher Kopfhaltung noch sichtbar sind. Allgemeinbefinden gut. Puls 88. Der Knabe sieht überhaupt, was auch der Mutter auffällt, besser aus und hat besseren Appetit.

2. St. Valentin, 10 Jahre. Alle 3 Lappen gleichmässig vergrössert, ziemlich stark vorgetrieben, weich, gut abzutasten. Halsumfang 30.5 cm.

12—20. III. (9 Tage) je 1 gr. jodirtes Jodothyrim.

21. III. Struma deutlich kleiner und etwas weicher, aber immer noch sicht- und fühlbar vergrössert. Umfang 29 cm. Puls 80.

22—27. III. (6 Tage) je 1 gr. Jodothyrim.

28. III. Struma sehr viel kleiner geworden. Umfang 28 cm. Nur noch eine Andeutung von einer Verdickung des Halses zu sehen. Seitenlappen schmal und weich in der Tiefe zu fühlen. Allgemeinbefinden gut.

3. W. Josephine, 28 Jahre, ledig.

Schon längere Zeit dicker Hals. Mässige, ziemlich weiche Hypertrophie des R. und L. Lappens. Der L. halbeigross, der R. etwas kleiner. Umfang 34.5 cm., Puls 84.

14—23. III. (10 Tage) je 1 gr. jodirtes Jodothyrim.

24. III. Lappen zeigen deutliche, aber nicht sehr starke Abnahme und sind weicher geworden. Die Vortreibung noch erheblich zu sehen und zu fühlen. Umfang 34 cm. Puls 78.

24—31. (7 Tage) je 1 gr. Jodothyrim. 1. IV. Struma ganz erheblich kleiner, so dass von derselben nur noch einige ziemlich derbe bindegewebige Reste und ganz leichte Vortreibungen zu sehen sind. Umfang 33 cm. Puls 88. Allgemeinbefinden gut.

Aus diesen Beobachtungen erhellt mit grosser Deutlichkeit, besonders nach den sonst bei Kropfkranken mit dem Jodo-

thyrim gemachten Erfahrungen, dass die jodirte Substanz viel weniger intensiv wirkt als das Jodothyrim; dass nach Dosen derselben, die sonst in Form von Jodothyrim einen maximalen Effect (bei Kindern mit parenchymatösen Strumen schon etwa 6 gr.) auf die Struma ausüben, Jodothyrim noch einen erheblichen weiteren Rückgang bewirkte.

Damit im Einklang steht ein Versuch am Hunde, welcher zeigt, dass die Wirksamkeit der jodirten Substanz auf den Stoffwechsel eine kaum merkliche ist, während dieselbe Gewichtsmenge Jodothyrim, die nur etwa den dritten Theil Jod enthält, einen recht erheblichen Ausschlag bewirkte. Der Versuch wurde wie früher mit täglich genau gleicher Nahrung (Hundekuchen und Milch), die jeweils völlig genommen wurde, bis zu einem annähernden Stoffwechselgleichgewicht ausgeführt und die zu untersuchende Substanz jeweils Morgens nach dem den vergangenen Versuchstag abschliessenden Katheterismus und der Wägung in etwas Milch der nun gereichten Tagesration eingegeben.<sup>1)</sup>

| Datum    | Hammmenge | Spec. Gewicht | N-Gehalt | Körpergewicht | Ein-<br>nahmen | Bemerkungen                                      |
|----------|-----------|---------------|----------|---------------|----------------|--|
| 19. III. | —         | —             | —        | 10100         |                |  |
| 20. III. | —         | —             | —        | 9890          |                |  |
| 21. III. | 510       | 1013          | 4.40     | 9990          |                |  |
| 22.      | 470       | 1013          | 4.04     | 9870          |                |  |
| 23.      | 525       | 1013          | 4.38     | 9930          |                |  |
| 24.      | 520       | 1012          | 4.31     | 9890          |                | 0,1 gr. jodirtes Jodo-<br>thyrim von 10,89% Jod. |
| 25.      | 475       | 1013          | 4.40     | 9920          |                |  |
| 26.      | 400       | 1013          | 4.17     | 9990          |                |  |
| 27.      | 600       | 1013          | 5.29     | 9820          |                | 0,1 gr. Jodothyrim von<br>13,7% Jod.             |
| 28.      | 550       | 1015          | 5.79     | 9760          |                |  |

Täglich 100 gr. Hundekuchen,  
500 ccm. Milch,  
200 ccm. Wasser.

<sup>1)</sup> Vergl. diese Zeitschrift Bd. XXI, S. 26; Bd. XXII, S. 58.



Es wird durch die Jodirung das Jodothyrim offenbar in seiner spezifischen Eigenart verändert, wofür auch das fast völlige Verschwinden des Schwefels aus der Substanz spricht. Zugleich bestätigt der Versuch die schon oft aufgestellte Behauptung aufs Neue, dass nicht das Jod das Wirksame bei der Schilddrüsentherapie ist, sondern nur die gesammte spezifische jodhaltige Schilddrüsen-substanz.

Auch den neuerdings hergestellten Jodeiweisspräparaten fehlt diese spezifische Wirksamkeit, was auch Blum bestätigt.<sup>1)</sup> Von einer grossen Anzahl von Versuchen, die ich mit einem Jodeiweisspräparat anstellte, welches 1,4% Jod in sehr fester Bindung enthielt,<sup>2)</sup> seien nur einige wenige als Beleg etwas ausführlicher mitgetheilt.

1. K. Therese, 22 Jahre. Leichte Anämie, etwas adipös. Gewicht 136 Pfd. 50 gr. Puls 80.

2. 3. 4. 5. I. 1897, je 0,2 gr. Jodsomatose = 0,0028 gr. Jod, soviel als in 9 gr. Jodothyrim des Handels enthalten.

6. I. Hat nichts gespürt. Gewicht 135 Pfd. 300 gr.

7. 8. 9. 10. I. je 0,2 gr. Jodsomatose.

11. I. Gewicht 135 Pfd. 200 gr. Allgemeinbefinden und Appetit gut.

11. 12. je 0,5 gr. Jodsomatose = je  $\frac{7}{10}$  mgr. Jod, soviel als in etwa 23 gr. Jodothyrim des Handels enthalten.

13. Gewicht 135 Pfd. Puls 76. Allgemeinbefinden gut.

13. 14. je 0,5 gr. Jodsomatose.

15. Gewicht 135 Pfd. 50 gr. Befinden gut.

16. 17. 18. je 3 gr. Jodothyrim à 0,3 mgr. Jod.

19. I. Gewicht 134 Pfd.

20. 21. 22. 23. je 2 gr. Jodothyrim.

24. Gewicht 132 Pfd. 50 gr. Pat. fühlt sich etwas matt. Puls 96. kräftig. Etwas Neigung zu Schweiss, Herzklopfen und Zittern. Jodothyrim abgesetzt.

26. I. Beschwerden fast ganz verschwunden.

2. T. August. Struma. L. Lappen gut gänseeigross, ziemlich deib. R. erheblich weniger vergrössert, diffus fühlbar. Umfang 38 cm., ziemlich starker Stridor bei geringen Anstrengungen. Puls 92.

4. 5. 6. 7. 8.-9. I. 1897 je 0,2 gr. Jodsomatose.

1) Münchner Med. Wochenschr. 1898, Nr. 9.

2) Eine von den Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer u. Co. dargestellte Jodsomatose.

10. I. Sichtbare, aber nicht sehr erhebliche Verkleinerung L. u. R. Umfang 37 cm. Stridor hat kaum abgenommen.

10. 11. 12. je 0,5 gr. Jodsomatose.

13. I. Allgemeinbefinden gut. Puls 96. Abnahme vorhanden, aber nicht sehr erheblich. L. noch ziemlich derber, fast gänseeigrosser Knoten. Umfang schwach 37 cm.

14. 15. 16. je 3 gr. Jodothyrin.

17. I. Die derbe Vortreibung L. sehr viel kleiner und weicher. Stridor sehr viel geringer. Umfang schwach 35,5 cm. Befinden gut.

3. R. Rudolf. Struma. R. Lappen ziemlich stark vorgetrieben, weich; L. in etwas geringerem Grade. Umfang 37,5 cm. Puls 72.

4. 5. 6. 7. 8. 9. I. je 0,25 gr. Jodsomatose.

10. I. Beide Lappen deutlich kleiner und weicher geworden. Umfang 36 cm.

10. 11. 12. 0,5 gr. Jodsomatose.

13. I. Befinden gut. Puls 64. Struma hat etwas weiter abgenommen. Schwellung aber L. und R. noch ziemlich stark zu sehen und zu fühlen. Zwischen dem weichen Gewebe einige derbere Knoten. Umfang 35,5 cm.

14. 15. 16. je 3 gr. Jodothyrin.

17. I. Umfang 34 cm. Vortreibung R. und L. nur noch angedeutet. R. nur noch einige harte Knötchen, L. kaum mehr etwas zu fühlen. Befinden gut.

Eine ähnlich geringe Einwirkung auf den Kropf zeigt die jodhaltige Substanz aus dem Badeschwamm, über welche neuerdings Harnack<sup>1)</sup> ausführlicher berichtete. Dieselbe wurde bald nach der Entdeckung des Jodothyrens von Baumann aus Schwämmen dargestellt und zwar ebenfalls durch Abscheidung mit Mineralsäuren, die auch unabhängig davon Harnack anwandte. Die Zeit der Behandlung mit der Säure muss aber sorgfältig ausprobiert werden, da sonst die Substanz unter Abspaltung von Jod theilweise zerlegt wird. Die von Baumann gewonnenen Substanzen, welche etwa 12 % Jod enthielten, wurden von mir auf ihre Wirksamkeit auf den Stoffwechsel und die Struma geprüft. Leider kann ich die ersteren Notizen nicht mehr auffinden, doch erinnere ich mich genau, dass die Einwirkung auch grösserer Dosen auf den Stoffwechsel eine kaum merkliche war. Von vielen Beobachtungen bei Struma seien nur einige etwas genauer mitgetheilt. Die Substanz

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift Bd. XXIV, S. 412.



wurde ebenfalls in Milchzuckerreibung in verschiedener Concentration verabreicht.

I. Zuerst ein Fall, der mit kleinen Dosen behandelt wurde, so dass 1 gr. der Verreibung 0,3 mgr. Jod, also so viel wie 1 gr. Jodothyrin enthielt.

Z. Karl, 12 Jahre. Ziemlich stark, mässig derbe parenchymatöse Vergrösserung der beiden seitlichen, in geringerem Grade des Mittellappens. Umfang 26 cm. Bei schnellerem Gehen oder Anstrengungen Athembeschwerden.

Vom 13.—21. V. 1896. (9 Tage) je 1 Pulver à 0,3 mgr. Jod.

22. V. Struma deutlich kleiner, Lappen ziemlich flach und weich, aber noch deutlich sicht- und fühlbar. Athmen etwas leichter. Umfang 25 cm. Allgemeinbefinden gut. Puls 72.

22. 23. 24. 25. V. je 1 gr. Jodothyrin.

26. V. Gibt an, dass der Hals sich seit dem letzten Male sehr erheblich gebessert habe und dass das Athmen viel freier sei. Von der Schilddrüse nur noch L. eine ganz schwache Andeutung zu sehen, Lappen aber noch fühlbar. Umfang 24,3 cm. Puls 84. Befinden gut.

26. 27. 28 je 1 gr. Jodothyrin.

29. V. Fühlt sich völlig frei im Luftholen. Hals fast ganz normal anzusehen. Lappen in der Tiefe noch klein und weich fühlbar. Umfang schwach 24 cm. Puls 84. Befinden gut.

II. Versuche mit Dosen etwa à 1,15 mgr. Jod, soviel als in 4 gr. Jodothyrin.

1. Sch. Frieda, 21 Jahre. Erhebliche Vergrösserung aller 3 Lappen. R. Lappen hühnereigross, L. etwas kleiner, mässig derb, weit hinaufreichend. Umfang oben 31, unten 32,5 cm. Puls 92.

11. 12. 13. V. je 1 Dose à 1,15 mgr. Jod.

14. V. Merkt, dass der Hals etwas lockerer wird. Die Seitenlappen etwas weicher und kleiner, sonst keine erheblichere Veränderung. Umfang oben 30,5, unten 31,5 cm. Puls 92. Befinden gut.

14. 15. 16. je eine Dose à 1,15 mgr. Jod.

17. V. Etwas weitere Abnahme. Seitenlappen etwas kleiner. Sonst in der Form der Struma wenig Aenderung. Befinden gut. Umfang oben 30, unten 31,5 cm.

17. 18. je 2 × 1 gr. Jodothyrin.

19. V. Pat. bemerkt seit dem letzten Mal stärkere Abnahme als früher. Struma sichtlich kleiner. Umfang oben 29, unten 31 cm.

20. 21. je 2 × 1 gr. Jodothyrin.

22. V. Weitere Abnahme deutlich. Einige kleine Knoten scharf abgegrenzt. Umfang oben 28,5, unten 30 cm. Allgemeinbefinden gut. Puls 92.

2. R. Karl, 15 Jahre. Beide seitlichen Lappen gleichmässig parenchymatös vergrössert, über eigross, mässig weich, Mittellappen in geringerem Grade. Umfang 32,5. Puls 76. Etwas Beschwerden beim Luftholen.

Vom 11.—19. V. (9 Tage) je 1 Dose à 1,15 mgr. Jod. Schon nach den ersten Tagen Verkleinerung der Strutna und etwas Nachlass der Beschwerden. Dann Besserung nur sehr langsam fortschreitend.

Am 20. V. Umfang 31 cm. Lappen deutlich kleiner, flacher und weicher als Anfangs, aber immer noch erheblich vorgetrieben zu sehen.

22. 23. 24. 25. V. je 1 gr. Jodothylin.

26. V. Glaubt, dass der Hals erheblich besser sei als das letzte Mal. Lappen erheblich weicher und flacher. Umfang 30,5 cm. Puls 80. Befinden gut.

26. 27. 28. je 1 gr. Jodothylin. Fühlt sich sehr wohl und leicht. Meint, dass die letzten Pulver viel stärker wirkten als die ersten. Vortreibung der Lappen nur noch sehr gering, Reste sehr weich zu fühlen. Umfang 30,2. Befinden gut. Puls 80.

Auf dieselbe Weise wie das Jodothylin aus den Hammelschilddrüsen wurde auch die schon beschriebene, aus den menschlichen Schilddrüsen aus Kiel abgeschiedene Jodsubstanz<sup>1)</sup> jodirt. Der ursprüngliche Jodgehalt von 2,4 % stieg auf 7,26 %. Der N-Gehalt blieb sich beinahe gleich, ursprünglich 10 %, jetzt 9,56 %.

#### Analyse.

0,1504 gr. Substanz gaben 13 ccm. N bei 18° und 729 B = 9,56 % N.

Der Schwefelgehalt von 1,4 % verschwand bis auf Spuren.

Die Jodirung der Schilddrüsensubstanz wurde so bewirkt, dass die Schilddrüsen zuerst getrocknet, zu einem Pulver gemahlen und dann entfettet wurden. Das so erhaltene Pulver wurde nun wie das Jodothylin mit Jodkalium im Ueberschuss, Jodsäure und der zur Abscheidung des Jods nöthigen Menge verdünnter Schwefelsäure 6 Stunden auf dem Wasserbade digerirt und das Gemisch genau wie sonst zur Gewinnung des Jodothyryns verarbeitet. Zuletzt fand noch ein Auskochen des erhaltenen Produkts, das in nur geringer Menge gewonnen

<sup>1)</sup> S. diese Zeitschr. Bd. XXV, S. 12.



wurde, mit Chloroform statt, in das aber kaum mehr freies Jod übergang.

Beim ersten Versuch enthielt die Substanz 7,4<sup>0</sup>/<sub>o</sub>, in einem zweiten 6,3<sup>0</sup>/<sub>o</sub> Jod. In der ersteren liess sich 0,63<sup>0</sup>/<sub>o</sub> Schwefel nachweisen.

#### Analyse.

0,1600 gr. Substanz lieferte 0,0190 gr. Ba SO<sub>4</sub> = 0,63<sup>0</sup>/<sub>o</sub> S.

Weitere Bestimmungen waren der geringen Ausbeute wegen bisher nicht ausführbar.

Als diese Untersuchungen dem Abschluss nahe waren, erschien eine Arbeit von Blum, welcher jodirten Schilddrüsensaft unwirksam auf den Stoffwechsel fand,<sup>1)</sup> ein Resultat, das mit dem unsrigen gut übereinstimmt. Nur halte ich es nicht für richtig, daraus eine Theorie abzuleiten, dass die Schilddrüse eine entgiftende Function im Körper hat, indem Toxine dadurch, dass sie in ihr jodirt werden, ungiftig gemacht werden. Blum nennt die bekannte Einwirkung der jodhaltigen Schilddrüsensubstanz auf den Stoffwechsel eine toxische. Inwiefern dies berechtigt ist, möchte ich hier nicht erörtern. Dass in der Schilddrüse aber durch die Jodirung eine Entgiftung bewirkt wird, dass die Jodirung bis zum «Ungiftigwerden» der Jodsubstanz fortschreitet, scheint mir schon deshalb unwahrscheinlich, weil bisher auch aus sehr jodreichen Schilddrüsen niemals eine im Sinne Blum's ungiftige jodhaltige Substanz gewonnen wurde. Blum hat selbst Hunde Cl- und J-frei ernährt.<sup>2)</sup> Hätte das Jod diese entgiftende Eigenschaft, so müssten doch wohl bei diesen Thieren, besonders da zur Entgiftung eine sehr hohe Jodirung erforderlich ist, Krankheitserscheinungen aufgetreten sein. — Dann scheint mir die Heilwirkung der jodhaltigen Schilddrüsensubstanz beim Myxoedem sehr gegen die Ansicht Blum's zu sprechen. Hier handelt es sich um eine wirkliche Heilung des durch Ausfallen der Schilddrüsenfunction bewirkten Krankheitszustandes durch Zufuhr der «giftigen» Jodsubstanz, nicht wie Blum, um diesen Einwand

1) Münchner Med. Wochenschr. 1898, Nr. 11.

2) Münchner Med. Wochenschr. 1898, Nr. 8 und 9.

zu erledigen, meint, um Entlastung der Organe durch die Steigerung des Stoffwechsels.

Die künstliche Jodirung der Schilddrüse resp. des Jodothyrens ist offenbar ein Process, der von der Bildung der jodhaltigen Substanz in der Schilddrüse im Leben ganz verschieden ist, ein Process, dessen Vorkommen im lebenden Organe jedenfalls bisher gänzlich unbewiesen ist.