

## **Studien zur Physiologie der Schilddrüse.**

### **IV. Mitteilung.**

#### **Schicksal des Jods in der Schilddrüse.**

Von

**F. Blum und R. Grützner.**

(Aus dem biologischen Institut zu Frankfurt a. M.)

(Der Redaktion zugegangen am 21. April 1914.)

Wer Neues aussagen will über das Schicksal des Jods in der Schilddrüse, muß viel Altbekanntes, von dem er ausgegangen ist, bringen. Die historische Gerechtigkeit aber rechtfertigt die hier aufgezwungene Breite.

Schon Baumann, der Entdecker des Jods in der Schilddrüse, sowie Baumann und Roos haben erkannt, daß das Jod der Schilddrüse organisch gebunden ist. Sie glaubten in dem Schwefelsäurespaltprodukt «Thyrojodin», später «Jodothyrin» benannt, das physiologisch wirksame Agens der Drüse gefunden zu haben. Im Anschluß an seine Entdeckung der Halogensubstituierbarkeit der Eiweißkörper hat dann der eine von uns (Blum) im Jahre 1898 darauf hingewiesen, daß es sich bei dem Jodothyrin um ein Spaltprodukt eines Jodeiweißkörpers handle, der in vielen Eigenschaften mit den künstlich dargestellten Jodeiweißkörpern übereinstimme. Der Anschauung Blums, daß das Jodothyrin keine präexistierende Substanz mit wohlumschriebenen Merkmalen, sondern nur ein inkonstant zusammengesetztes Abspaltungsprodukt darstelle, haben sich heute wohl fast alle Forscher angeschlossen. Der Nachweis geschah in der Weise,<sup>1)</sup> daß einerseits die Unmöglichkeit ge-

<sup>1)</sup> Blum, Münch. Med. Wochenschrift 1898, Nr. 8, 9, 11; Diese Zeitschrift (1898), Bd. 26, S. 160. — Tambach, Zeitschrift f. Biologie, (1898), Bd. 36, S. 549.

zeigt wurde, bei nicht allzu eingreifendem Vorgehen den Drüsen Jodothyryn zu entziehen, anderseits durch die Feststellung, daß andere Jodeiweißsubstanzen ebenfalls jodothyrynartige Spaltprodukte bei gleichem Vorgehen ergeben und daß die Zusammensetzung des Jodothyryns eine durchaus inkonstante ist. Durch v. Fürth und Schwarz<sup>1)</sup> ist dann diese Beweisführung geschlossen und dem Jodothyryn sein Platz unter den melanoidinartigen Spaltprodukten der Jodeiweißkörper zugewiesen worden. Die Wirkungen des Jodothyryns<sup>2)</sup> bei Einverleibung in den Organismus lassen keinen spezifischen Charakter erkennen: es handelt sich um Beeinflussung, wie sie andere jodierte Eiweißkörper und durch Säurewirkung aus jodiertem Bluteiweiß gewonnene jodhaltige Melanoidine in gleichem Sinne darbieten.

Die erste Darstellung und Analysierung des Schilddrüsenjodeiweißes hat der eine von uns (Blum)<sup>3)</sup> durchgeführt, indem er aus wässerigem Schilddrüsenextrakt mittels verdünntem Alkohol und Essigsäure den jodhaltigen Eiweißkörper ausfällte. Die damals veröffentlichten Analysen lassen erkennen, daß jener Eiweißkörper schon ziemlich weitgehend von anhaftenden Beimengungen befreit gewesen sein muß; denn es wurde gefunden für  $N = 15,88\%$  und  $15,95\%$ ,  $S = 1,6\%$  und  $J = 0,92\%$ ; also Werte, die denen des gereinigteren Schilddrüsenjodeiweißes sehr nahe liegen.

Eine noch weitere Reinigung und Isolierung des Schilddrüsenjodeiweißes gelang Oswald<sup>4)</sup> durch Halbsättigung der wässerigen Schilddrüsenauszüge mit Ammonsulfat. Er benannte den ausfallenden jodhaltigen Eiweißkörper «Thyreoglobulin» und glaubte in ihm den wirksamen Bestandteil der Thyreoidea rein erhalten zu haben. In den hieran sich anschließenden Erörterungen konnte aber Blum zeigen, daß auch in dem Thyreoglobulin noch kein einheitlich zusammengesetzter Körper vor-

<sup>1)</sup> v. Fürth u. Schwarz, Pflügers Arch., Bd. 124 (1908), S. 150ff.

<sup>2)</sup> Vgl. hierzu Isaac und v. d. Velden, Med. Nat. Archiv, Bd. 1, S. 105 (1907), sowie v. Fürth und Schwarz, l. c. und in Abderhaldens Biochem. Handlexikon 5.

<sup>3)</sup> Blum, Diese Zeitschrift, Bd. 26 (1898), S. 168.

<sup>4)</sup> Oswald, Diese Zeitschrift, Bd. 27, S. 14 (1899).

liegt, daß vielmehr mittels des von Oswald empfohlenen Verfahrens immer noch mehrere verschieden zusammengesetzte Eiweißkörper niedergeschlagen werden. Oswald hat späterhin die Einheitlichkeit des Jodgehalts des Thyreoglobulins nicht mehr aufrecht erhalten.

Der Natur des jodführenden Komplexes im Schilddrüsen-eiweiß ist man mehrfach nachgegangen; aber bisher hat sich ein sicherer Anhalt dafür, wo eigentlich das Jod in dem Molekül gebunden ist, nicht ergeben. Auch für die früher wohl mehr als heute gehegte Anschauung, daß die Jodgruppe mit der physiologisch resp. pharmakologisch wirksamen Gruppe im Schilddrüsenjodeiweiß identisch sei, hat sich in den bisherigen Untersuchungen eine Unterlage nicht gefunden. Im Gegenteil, das Verlorengelangen der charakteristischen Stoffwechselwirkung des Schilddrüsenjodeiweißes nach weiterer Jodierung, wie sie Blum und Roos<sup>1)</sup> beobachtet haben, spricht energisch gegen die Annahme, daß jene spezifische Eigenschaft der Schilddrüsen-substanz auf der Anwesenheit des Jods im Molekül beruhe. Welche Unsicherheit noch immer über die Rolle des Jods in der Schilddrüse herrscht, zeigt sich darin, daß aus gelegentlich nachgewiesener Abwesenheit von Jod in der Schilddrüse, dann aus der Tatsache, daß jodfreie oder äußerst jodarme Schilddrüsen normal funktionierten und daß doch die Wegnahme solcher Schilddrüsen die bekannten Ausfallserscheinungen bedingte, der Schluß gezogen wurde,<sup>2)</sup> das Jod sei überhaupt kein notwendiger, sondern nur ein unwesentlicher Bestandteil des Organs.

Diesem Extrem steht wieder gegenüber die Hypothese (v. Cyon),<sup>3)</sup> die Aufgabe der Schilddrüse bestehe in einer Unschädlichmachung von aufgenommenem Jod. Gemäß einer solchen Vorstellung würde die Thyreoidea aus Jodalkali Jod frei machen und es in die Jodeiweißbindung überführen. Dem Jodalkali würden dabei schädliche Eigenschaften bei-

<sup>1)</sup> Blum, Münch. Med. Wochenschrift (1898), Nr. 11. Roos, Diese Zeitschrift, Bd. 25, S. 242.

<sup>2)</sup> Miwa u. Stoeltzner, Jahrb. Kinderh. (1897), Bd. 45. — Jolin, Biochem. Zentralbl., Bd. 5.

<sup>3)</sup> O. Cyon, Pflügers Archiv, Bd. 70, S. 126 (1898).

gemessen, die dem Jodeiweiß nicht zukämen. Klose<sup>1)</sup> und seinen Mitarbeitern Liesegang und Lampé haben wohl ähnliche Vorgänge bei ihren Studien über die Ätiologie des Morbus Basedowii vorgeschwebt; aber sie haben physiologisch-chemisch dieselben nicht so zum Ausdruck gebracht, daß man damit als mit einer wohl umschriebenen Theorie rechnen könnte.

Um die Rolle des Jods in der Schilddrüse zu ermitteln, machten wir uns etwa folgenden Arbeitsplan:

Zunächst galt es festzustellen, ob tatsächlich alles Jod in der Thyreoidea in organischer Eiweißbindung vorhanden ist. War dem nicht so, dann mußte versucht werden, die zweiten Formen zu bestimmen und ihr Mengenverhältnis klar zu legen. Von vornherein war es ja — auch bei verfeinerten Untersuchungsmethoden — unwahrscheinlich, daß ein erheblicher Anteil von Jod anders als in Eiweißbindung sich finden werde. Ein solches Vorkommen hatte mehr einen symptomatischen Wert, indem aus verschiedenen Erscheinungsformen auf eine rege Umsetzung geschlossen werden durfte. Das Hauptinteresse mußte stets doch der Jodeiweißkörper als solcher in Anspruch nehmen. Welchem chemischen Prozesse verdankte er seinen Halogengehalt? Lag hier nur eine Anlagerung von aufgegriffenem Jod an einen speziellen Eiweißkörper vor — etwa im Sinne einer Doppelverbindung oder handelte es sich um eine richtige Jodierung mit Substitution im organischen Kern? Es hat früher der eine von uns (Blum) mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß die regelmäßige Abspaltung von Jod, wie sie aus der Jodanreicherung in organischer Bindung in der Schilddrüse nach Eingabe von Jodalkali hervorgeht, einen der Thyreoidea eigentümlichen Lebensprozeß bedeutet. Er hatte diese spezielle jodabspaltende Eigenschaft als «Jodase» bezeichnet.<sup>2)</sup> Wir werden dartun, wie einer Speicherung von Jodalkali, selbst wenn sie einer Adsorption oder Doppelverbindung ihre Entstehung verdankt,

<sup>1)</sup> Klose, Arch. f. klin. Chir. (1911). Bd. 95, S. 649. — Klose, Lampé, Liesegang, Beitr. z. klin. Chir. (1912), Heft 3.

<sup>2)</sup> Altes und Neues z. Physiol. u. Path. d. Schilddr.; Verhandl. des Kongresses f. Innere Med., Bd. 13 (1906), S. 183.



etwas völlig anderes zugrunde liegen müßte, als jener Jodaufnahme in das Molekül im Schilddrüseneiweiß. Hier wird das Jod aus einer ionisierten Form im Jodkali in die entionisierte der festen organischen Bindung übergeführt. Für das Wesen des Prozesses ist es gleichgültig, ob man sich die Abspaltung des Jods aus dem Jodkali vorstellt als Folge der Einwirkung z. B. einer Oxydase oder durch spezielle elektrolytische Zellkräfte. Es handelt sich in jedem Falle primär um eine Freimachung von Jod und dann erst nachfolgenden Eintritt in das Eiweißmolekül. Man wird uns vielleicht sagen, das habe noch niemals jemand bestritten. Wie selten aber findet sich der Hinweis darauf, daß gerade jene jodabspaltende Kraft für die Schilddrüse — und im normalen Organismus nur für sie — charakteristisch ist!<sup>1)</sup> Keinem anderen tierischen Organ wohnt eine ähnliche Eigenschaft inne und sie erst unterscheidet die Anwesenheit von Jod in der Schilddrüse von jenen gelegentlichen Befunden, die durch Aufnahme aus der Nahrung bedingt gewesen sein werden, die aber in der Literatur vielfach — allerdings z. T. auch fälschlich, weil durch irreleitende Methoden gewonnen (Justus)<sup>2)</sup> — einen Unterschlupf gefunden haben. Hier regelmäßige Jodabspaltung, dort gelegentliche Jodalkalispeicherung.

Unsere Aufgabe soll es sein, diesen Jodierungsprozeß in seinem Ablauf zu studieren. Haben wir uns dann mit der Herkunft des Jodeiweißkörpers beschäftigt, so müssen wir andererseits erforschen, ob in den Befunden von Schilddrüsen selbst sich Anhaltspunkte dafür ergeben, was weiterhin mit ihrem Jodkörper geschieht: Verbleibt das Halogen der Drüse oder verarmt sie bei mangelnder Zufuhr durch Verausgabung nachweisbar daran? Es reißen sich unsere Untersuchungen über den Jodgehalt des Blutes und über die Frage einer Sekretion eines Jodeiweißkörpers an diese zu berichtenden Befunde an; sollen aber erst Gegenstand einer folgenden Mitteilung sein. Hiernach

<sup>1)</sup> Herzfeld und Makler haben allerdings eine abweichende Anschauung vertreten. Da sie aber, wie wir in einer späteren Mitteilung dartun werden, auf einer irrigen Voraussetzung beruht, kann sie nichts an der Tatsache der Jodierung durch Jodabspaltung aus Jodkali ändern.

<sup>2)</sup> Siehe unsere erste Mitteilung. Diese Zeitschrift, Bd. 85, S. 435.

wiederum möge zur Erörterung kommen, welches das Ergehen in den Kreislauf eingeführten Schilddrüsenjodeiweißes ist. Die einzelnen auftauchenden Fragen werden in den jeweiligen Abschnitten behandelt werden.

### 1. Bindungsart des Jods in der Schilddrüse.

Über die Art der Bindung des Jods in der Schilddrüse, d. h. in der Gesamtdrüse, nicht etwa nur im Jodeiweißmolekül, liegen nur spärliche Mitteilungen in der Literatur vor. Baumann<sup>1)</sup> selbst nahm an, daß alles Jod der Thyreoidea durch physiologische Kochsalzlösung entzogen werden könne und daß es hier in einheitlicher organischer Bindung vorliege. Er dachte dabei an Doppelverbindung seines Jodothyryns mit Eiweißkörpern. Nach Fällung der Eiweißsubstanzen fand er im Filtrat kein Jod mehr und glaubte sich deshalb berechtigt, die Abwesenheit von anorganischem Jod auszusprechen. In unserer ersten Mitteilung ist darauf hingewiesen, daß die Nachweismethoden, deren sich auch Baumann bediente, nicht fein genug sind, um in kleinsten Mengen vorhandenes Jod zum sicheren Nachweis zu bringen. Tambach,<sup>2)</sup> der schon mit einer in wesentlichen Punkten verbesserten, wenn auch noch nicht vollkommen einwandfreien Jodmethode die Frage der Jodbindung in der Schilddrüse in Angriff nahm, hat seinen Resultaten eine größere Sicherheit dadurch verliehen, daß er zu seinen Versuchen recht beträchtliche Substanzmengen, mehrere Kilogramm Schilddrüsen, angewendet hat. Er kommt zu dem Resultat, daß außer dem in saurer Lösung durch Hitze koagulablen Jodeiweiß im Filtrat davon sich noch zwei untereinander verschiedene Jodanteile befinden, deren Menge je 2% des Gesamtjods ausmacht. Und außerdem fand er in den mit Wasser und physiologischer Kochsalzlösung erschöpften Schilddrüsenleibern einen Jodrückstand von 2,19% nicht extrahierbares Jod. Die Arbeit Tambachs hat wohl nur dadurch so wenig Beachtung gefunden, weil einerseits die Darstellung des Jodeiweißkörpers und seine

<sup>1)</sup> Baumann, Münch. Med. Woch., 1896, H. 17, S. 398.

<sup>2)</sup> Tambach, l. c.

physiologische Prüfung für die nächste Zeit in den Vordergrund des Interesses trat und sich an den Nachweis anderer Jodbindungsarten in der Schilddrüse bisher ein physiologischer Vorgang nicht anknüpfen ließ, andererseits wohl auch wegen der von Oswald<sup>1)</sup> an den Tambachschen Befunden geübten Kritik.

Nach Ausarbeitung einer feineren Jodbestimmungsmethode und einer sehr wenig eingreifenden Trennung von Jodeiweiß und Jodalkali schien es aber doch von Wichtigkeit, experimentell auf die genannte Arbeit zurückzukommen.

Unseren Untersuchungen nach besteht eine verschiedene Bindung des Jods in der Schilddrüse und wenn auch der bei weitem überwiegende Anteil als Jodeiweiß vorhanden ist, so haben unsere Untersuchungsmethoden doch eine reinliche Scheidung anderer Jodverbindungen vom Thyreoglobulin möglich gemacht. Bei Behandlung mit Aceton (4 Vol.), wodurch die Eiweißkörper vollständig niedergeschlagen werden, fanden wir auch bei Anwendung sehr geringer Mengen Extrakt in den meisten Fällen kleine Mengen in Aceton löslichen Jods. Dabei handelt es sich also nicht um Jodeiweiß, sondern um andere jodhaltige Substanzen. Die eine davon ist zweifellos Jodalkali, das bei der angewandten Arbeitsweise nicht durch Abspaltung während des Versuchs entstanden sein kann.

Unsere Schilddrüsenextrakte, durch zweimaliges Schütteln der zerkleinerten Drüsen mit Wasser bzw. physiologischer Kochsalzlösung in der Schüttelmaschine (meistens zusammen 10 ccm pro Drüse) und nachheriges Abkolieren erhalten, wurden zur Analyse gefällt und auch sonst behandelt, wie in der zweiten Mitteilung<sup>2)</sup> angegeben. Die ganzen Schilddrüsen wurden zum Zweck der Untersuchung in kleine Schnitzel zerlegt und mehrfach mit Aceton oder auch mit Alkohol ausgezogen, meistens ausgekocht. Die Resultate der Versuche sind, wie aus den folgenden Beispielen hervorgeht, ganz eindeutig so aufzufassen, daß fast alles Jod der Schilddrüse in Form eines wasserlöslichen, durch Aceton fällbaren Eiweißkörpers vorliegt, und daß daneben in kleinster Menge ein in 80%igem Aceton

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 27, S. 25.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift (1913), Bd. 85, S. 429 u. 461.

löslicher, sicher nicht das sogenannte Thyreoglobulin darstellender Jodanteil in der Mehrzahl der Versuche sich findet.

Durch besondere Versuche haben wir uns überzeugt, daß das Versetzen mit Aceton (4:1) und das Auskochen mit Aceton oder Alkohol, das wir bei der Extraktion der Schilddrüsenleiber anwendeten, zu einer quantitativen Ausfällung des Jodeiweißkörpers ohne Jodabspaltung führt.

15 g feinzermahlene Hammelschilddrüsen wurden in drei gleiche Teile abgewogen:

Probe 1. Acetonextraktion, kalt, mehrere Stunden.

2. zweimalige Acetonauskochung 50 ccm je 15 Minuten.

3. Auskochung mit absolutem Alkohol wie 2.

Koagulum 1. 6,9, 2. 7,2, 3. 7,3 mg Jod nach Hunter.

Filtrat 0 0 0 > > > >

Eine genauere Übereinstimmung ist bei diesem Material nicht zu erwarten.

Die folgenden Tabellen bringen Befunde nach dem Acetonverfahren, die teils an ganzen Drüsen teils an Drüsenextrakten erhoben wurden.

### Bindung des Jods in der Schilddrüse.

#### a) Gesamtdrüsen.

Tier	Herkunft	Schilddrüsen, Zahl, Gewicht und Lage	Organ. Jod im Koagulum mg Jod	Jod im Filtrat mg	
Hammel	Schlachthaus	1 Drüse 3,2 g	3,57	0,06	
>	—	— 1,5 >	1,19	0,09	
>	—	— 3 >	2,84	0	
>	—	— 4,2 >	3,63	0,02	
>	—	2 Drüsen	4,89	0	
>	—	2 >	0,95	0	
>	—	2 >	1,6	0	
>	—	2 >	1,91	0,02	
Hunde	Maingegend	2 >	0,18	0	krankes Tier.
Nr. 98	(Berlin)	2 >	2,22	0,02	
> 99	>	2 >	0,98	0	
> 102	Maingegend	2 >	0,42	0,01	
> 105	>	r.	—	0,04	
		l.	0,78	0	



Folgerung: Die Schilddrüsen der untersuchten Tierarten enthielten den bei weitem größten Teil des Jods in organischer Bindung an Eiweiß in acetonfällbarer Form. In 7 von den 13 Fällen waren aber kleinste Mengen acetonlöslichen Jods vorhanden.

## b) Hammelschilddrüsenauszüge.

Menge ccm:	mg Jod im Koagulum	mg Jod im Filtrat
10	1,04	0,02
10	2,34	0,05
10	1,82	0,03
10	2,16	0
10 {	1,32	0,10
	1,11	0,12
10 {	0,64	0,02
	0,74	0,03
20	1,05	0
10	0,48	0
10 {	0,62	0,02
	0,66	0,02
10 {	1,32	0
	1,39	0,01
10 {	1,52	0,04
	1,54	0,05
10	2,08	0,1
10	1,85	0,04
10 {	1,32	0,04
	1,27	0,04
10 {	0,99	0
	0,95	0

## Folgerung:

Unter 14 Schilddrüsenauszügen konnten wir nur in drei kein acetonlösliches Jod auffinden. Zumeist liegt die absolute Menge in nächster Nähe des Schwellenwerts der Nachweisbarkeit. Daß dies mehr als ein zufälliger Befund ist, geht aus der Übereinstimmung mit Tambach und den später zu er-

währenden Trennungen, bei denen größere Mengen verwendet wurden, hervor.

Der Befund, daß in sehr vielen Fällen im Acetonfiltrat Jod in kleinen Mengen vorkam, machte es wünschenswert, dieses Jod näher zu charakterisieren. Deshalb wurde eine Trennung versucht vom Jodalkali und anderen etwa vorhandenen acetonlöslichen Bestandteilen durch Kochen des eingeeengten Acetonfiltrates mit Wasser und Tierkohle und Ausfällung der Silbersalze im Filtrat in neutraler und saurer Lösung. Als Vorversuch über die Vollständigkeit der Jodkaliextraktion auf diesem Wege wurde 50 ccm Schilddrüsenensaft (= 6,5 mg im Koagulum und 0,2 mg Jod im Filtrat) mit 4,73 mg Jod als KJ versetzt und mit Aceton gefällt. Unter Zusatz von einer Spur Alkali wurde das Aceton abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit reiner Tierkohle aufgeköcht, heiß filtriert und gewaschen. Die klare Lösung wurde nach dem Neutralisieren mit Silbernitrat gefällt, die Silbersalze abfiltriert und zum Schluß mit warmer verdünnter Salpetersäure gewaschen.

	Gefunden mg Jod	Soll mg Jod
Acetonniederschlag . . . . .	7,1	6,5
Kohlerückstände . . . . .	Spur	—
Silbersalze löslich in Salpetersäure . . . . .	0	—
Silbersalze unlöslich . . . . .	4,95	4,93
	12,05	11,43

Hiermit war also alles anorganische Jod vollständig wiedergefunden und der acetonlösliche Teil aus dem Schilddrüsenensaft erschien noch in der Fraktion der in Salpetersäure unlöslichen Silbersalze.

Der direkte Nachweis dafür, daß mindestens ein Teil des Jods im Filtrat Jodalkali ist, konnte auf folgende Weise erbracht werden: 100 ccm frischen Schilddrüsenensafts wurden mit Aceton gefällt und filtriert. Nach Abdestillieren des Acetonfiltrats ohne Zusatz, Kochen des Rückstands mit Wasser und Tierkohle, Filtration und Silbernitratfällung in salpetersaurer Lösung wurden AgJ und AgCl gefällt. Nach Zerlegen der Silber-

salze mit Schwefelwasserstoff wurde die Jodbestimmung mit dem Filtrat ausgeführt und ergab 0,08 mg Jod. Die Tierkohle behielt, trotz Auswaschens mit heißem Wasser, noch 0,11 mg Jod. Ob Fettkörper oder durch das Aceton nicht fällbare Abbauprodukte von Proteinen vorliegen, läßt sich noch nicht sagen; wird aber augenblicklich von uns untersucht. Jedenfalls ist hiermit sicher ein Teil des Jods im Filtrat als lösliches jodwasserstoffsäures Salz erwiesen.

Fäulnisprozesse können Jodalkali aus dem Schilddrüsen-eiweiß zur Abspaltung bringen, in welchem Umfang, darauf kommen wir alsbald zurück. Schon bei den eben genannten Versuchen haben wir durch rasches Arbeiten, Kühlhalten der Säfte und baldige Fällung mit Aceton uns vor dieser Fehlerquelle zu schützen gesucht. Vollkommen ausgeschlossen ist jede autolytische oder bakterielle Einwirkung im folgenden Versuch: 20 direkt nach dem Töten entnommene Hammelschilddrüsen wurden in eine siedend heiße Lösung von Natriumsulfat und wenig Essigsäure eingeschnitten, einige Minuten gekocht, filtriert und vollkommen enteiweißt (durch Kalium biphosphoricum und mehr Natriumsulfat). In dem völlig eiweißfreien salpetersauren Filtrat wurde mittels Silbernitrat eine Fällung von Silbersalzen vorgenommen, die gesammelt und nach dem Auswaschen mit Schwefelwasserstoff zersetzt wurden. Es fanden sich 0,1 mg Jod in der Jodidform.

Es ist damit erwiesen, daß Jodid, und zwar in kleinster Menge präformiert in der Schilddrüse vorkommt. Es möge zunächst noch unerörtert bleiben, ob es sich hier um aus der Nahrung aufgestapelte Jodmengen handelt oder um ein bei den Jodumsetzungen der Schilddrüse intermediär abgespaltenes jodwasserstoffsäures Salz. Die in der Kohle verbleibenden Jodreste können wir weder für Jodalkali noch für unverändertes Jodeiweiß, das der Fällung entgangen ist, halten. Es entspricht das dem von Tambach erhobenen Befund einer wasserlöslichen inkoagulablen organischen Jodverbindung. Auch die Mengenverhältnisse dieses Jodanteils zum Jodalkali entsprechen ungefähr den Angaben dieses Autors. Die Natur dieses Jodkörpers erheischt ein weiteres Studium. Jedenfalls ist das

Vorkommen mehrerer Bindungsarten des Jods von einer nicht zu leugnenden Bedeutung, besonders im Hinblick auf die noch eingehend zu erörternden energischen Jodierungsprozesse, die man in der Schilddrüse nachweisen kann.

Auch die Angabe Tambachs, es verbleibe nach dem Ausziehen mit physiologischer Kochsalzlösung ein jodhaltiger Rückstand in den Schilddrüsenleibern, unterzogen wir einer Nachprüfung. Es schien zunächst, als enthielten die Thyreoideen in der Tat einen nicht extrahierbaren jodhaltigen Rest. Denn obwohl wir z. B. die feinzerkleinerten, mit Quarzsand zerriebenen Drüsen bei 360 Atmosphären mit der Buchnerpresse auspreßten, in einem anderen Falle die zerriebenen Schilddrüsen sogar zuletzt unter Zusatz von Natriumbicarbonat so lange extrahierten, bis mehrfach jodfreie Extrakte erhalten wurden, so enthielten trotzdem die verbliebenen Rückstände immer noch zwar kleine, aber deutliche Reste von Jod bei der Veraschung. Es handelte sich um Mengen von 0,1 mg Jod, in anderen Fällen 0,2, einmal sogar 0,78 mg Jod, die nicht extrahiert waren. Wir versetzten aber der Vorsicht halber frisches Muskelfleisch mit dem ersten ziemlich konzentrierten filtrierten Saft, der gerade aus jenen zuletzt erwähnten Schilddrüsen gewonnen war, verrieben Fleisch und Saft mit Quarzsand und extrahierten zur Kontrolle die Fleischmasse unter den gleichen Bedingungen d. h. bis zur völligen Jodfreiheit der letzten Extrakte. Von insgesamt 11 mg zugesetztem Jod waren schon in den ersten Extrakten nahezu 10 mg enthalten. Der Rest wurde nach erschöpfender Extraktion mit physiologischem Kochsalz, Bicarbonat und Aceton zur Veraschung gebracht. Im Rückstand fand sich immer noch 1,17 mg Jod. Es ist also offenbar auf diesem Wege ein jodhaltiger Rückstand nicht zu erweisen und wir besitzen keine Berechtigung, einen solchen anzunehmen.

Die Abspaltung von Jod aus Schilddrüsenweiß durch Fäulnis, die wir oben erwähnten, hat Oswald beobachtet. Diesen Befund konnten wir bestätigen. Ein fauliger SchilddrüSENSaft ergab im Acetonfiltrat den hohen Wert von 0,22 mg Jod in 10 ccm. Ein anderer SchilddrüSENSaft wurde zunächst in Doppelbestimmungen analysiert und dann in offener Schale



einige Zeit in den Brutschrank gestellt und hierauf in 6 Portionen zu je 10 ccm abpipettiert. Zwei Proben wurden im Brutschrank  $1\frac{1}{2}$  Tage, zwei andere  $2\frac{1}{2}$  Tage stehen gelassen, zwei weitere nach Zusatz von etwas Bicarbonat 1 Tag lang bei  $37^{\circ}$  gehalten.

	Koagulum mg Jod	Filtrat mg Jod
Ursprünglicher Saft . . . . .	1,05 1,07	0,07 0,07
a) $1\frac{1}{2}$ Tage Brutschrank . . . . .	1,01 1,10	0,14 0,10
b) $2\frac{1}{2}$ „ „ . . . . .	0,97 0,95	0,15 0,19
c) alkalisch 1 Tag Brutschrank . . .	0,97 0,91	0,15 0,21

Die sämtlichen Säfte zeigten nur einen schwachfauligen Geruch. Für den Einfluß einer stärkeren Fäulnis diene folgender Versuch als Beispiel:

	Koagulum mg Jod	Filtrat mg Jod	Zusammen mg Jod
Frischer Saft . . . . .	1,85	0,04	1,89
Derselbe Saft nach längerem Stehen stark faulig . . . . .	1,05	0,76	1,81

Ein extremes Beispiel ist das folgende, bei dem ein Schilddrüsensaft 6 Tage der Fäulnis überlassen wurde, nachdem eine Flocke Hundepankreas zugesetzt worden war. Es trat nach Versetzen mit 4 Teilen Aceton kaum eine Trübung auf. Das Filtrat enthielt beinahe alles Jod (0,82 mg), während bei Veraschung des ausgewaschenen Filters nur 0,03 mg Jod erhalten wurde. Damit ist die Loslösung eines sehr großen Teiles des Jods aus dem Schilddrüseneiweiß durch Einwirkung der Fäulniserreger — allerdings soweit nicht im letzten Beispiel das Trypsin der zugefügten Pankreasflocke dabei mitgewirkt hat! — nachgewiesen, wodurch frühere Angaben von Oswald bestätigt werden.

## 2. Jodgehalt der Schilddrüsen.

Der Jodgehalt der Schilddrüsen hat eine ausgiebige Bearbeitung gefunden.<sup>1)</sup> Das Alter, die Jahreszeit, körperlicher Zustand, Geschlecht, Art der Ernährung und Standort wurden als bestimmend für den Jodgehalt angesprochen. Speziell wurde auch der Kolloidgehalt<sup>2)</sup> und der Zustand der Thyreoidea für Schwankungen im Jodgehalt verantwortlich gemacht. Eine einheitliche Anschauung hat sich nicht herausbilden können. Die alte Meinung, daß Kropfgegenden jodarm seien, wurde schon 1899 von dem einen von uns<sup>3)</sup> auf Grund von hohen Jodwerten in den Schilddrüsen von Gemsen und Edelhirschen aus der Kropfgegend der Allgäuer Berge widerlegt. Im folgenden geben wir die Befunde von solchen Tieren, die nie absichtlich Jod erhalten hatten, wieder, und setzen daneben die Art ihrer Ernährung. Man hat neuerdings sogar von einer Joddiät sprechen zu können geglaubt<sup>4)</sup> und derselben einen Einfluß auf das Schilddrüsenergehen zugesprochen. Die Aufstellung einer solchen Joddiät stützt sich auf weit zurückliegende Jodanalysen, denen wir nicht in allen Fällen eine schlüssige Beweiskraft zusprechen können (I. u. III. Mitteilung). Der Reis gilt z. B. in der genannten Aufstellung als besonders jodreich. Aber 100 g käuflicher nicht besonders präparierter Reis enthielten keine Spur Jod. Eine Abhängigkeit des Jodgehalts der Schilddrüse von der gewählten Kost wird immer, sofern es sich nicht um speziell jodreiche Nahrung handelt (Seetiere u. Pflanzen) problematisch sein. Unser einheitlich durchgefüttertes Tiermaterial zeigt keine konstanten Beziehungen zwischen Ernährung und Jodgehalt der Schilddrüse und läßt speziell auch nicht die mit früheren Methoden und kleinerem Versuchsmaterial gewonnene Anschauung,<sup>5)</sup> daß bei

<sup>1)</sup> Einschlägige Literatur s. bei Biedl, Innere Sekretion und R. Hirsch in Oppenheimers Handbuch, III.

<sup>2)</sup> Oswald, Virchows Archiv, Bd. 169, S. 444 (1902)); vgl. dagegen Claude u. Blanchetière, Journ. d. Physiol., Bd. 12, S. 568 (1910).

<sup>3)</sup> Blum, Pflügers Archiv, 1899, Bd. 77, S. 100.

<sup>4)</sup> Bokay, Zeitschr. f. Balneologie, 6. Jahrgang, Nr. 12 (1913).

<sup>5)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 22, S. 14 (1896/97).

Fleischnahrung eine Verarmung an Jod einträte, gerechtfertigt erscheinen. Der Einwand, den Biedl aus jener Angabe gegen die Blumsche Entgiftungstheorie herleitet, ist also hinfällig. Wir lassen nunmehr unsere Analysen in Tabellenform folgen.

Tier	Drüsen	Gesamtjod mg	Bemerkungen
Hammel	1	2,08	Nach Hunter im ganzen verascht.
	1	1,89	
Hammel	1	0,90	
	1	1,15	
Hammel	1	1,01	
	1	1,37	
Kalb	1	3,35	
Katze	r.	0,07	
	l.	0,07	
	2	0,1	

Hunde Nr.	Drüsen	Gesamtjod mg	Futter	Bemerkungen Gewicht
21	2	2,6	Hk.	
41	2	3,46	M., R.	
97	1	1,28	M., R., Fl.	Berlin.
98	2	2,24	M., R.	„
99	2	0,98	„ „	„
102	2	0,43	Fl.	Maingegend.
125	l.	0,09	M., R.	Kropfig.
	r.	0,37	—	Weniger kropfig.
137	r.	1,38	Bl., Br.	3,5 g feucht, kropfig.
	l.	1,66	—	4 g feucht.
138	2	1,07	R., Fl.	
139	2	1,05	„ „	
141	r.	1,40	Bl., Br.	0,5 g trocken.
	l.	0,78		0,5 „ „
142	r.	0,96	Fl.	0,7 „ „
	l.	1,46	„	0,7 „ „
143	r.	0,18	Bl., Br.	1,2 „ feucht.
	l.	0,32	„ „	1,1 „ „

## Fortsetzung.

Hunde Nr.	Drüsen	Gesamtjod mg	Futter	Bemerkungen Gewicht
144	r.	0,53	Fl., R.	
	l.	0,57	» »	
146	r.	0,98	» »	
	l.	1,03	» »	
149	r.	0,09	Fl.	1,3 g hat in Aceton gelegen.
	l.	0,13	»	0,9 » » » »
151	r.	0,65	—	3,3 » feucht.
	l.	0,62	—	4,2 » »
152	r.	1,06	Bl., Br.	
	l.	0,63	» »	
159	r.	0,16	Fl., R.	1,2 g feucht.
	l.	0,14	» »	1,5 »
161	r.	0,36	» »	
	l.	0,41	» »	
169	r.	0,08	Hk., Fl.	
	l.	0,12	» »	
170	r.	0,16	Hk., Fl.	
	l.	0,23	» »	
177	r.	1,05	» »	
	l.	1,21	» »	
178	r.	0,09	» »	
	l.	0,07	» »	
179	r.	0,05	» »	
	l.	0,29	» »	
x.	2	0,11	Hk.	x. krankes Tier.

M. = Milch, R. = Reis, Fl. = Fleisch, Hk. = Hundekuchen,  
Bl. = Blut, Br. = Brot.

Die Durchschnittsjodwerte der Drüsen von Hunden bei verschiedener Kost sind folgende:

10 Drüsen	Milch, Reis	durchschnittlich 0,80 mg J pro Drüse
6 »	Brot, Blut	» 0,95 » » » »
19 »	Fleisch (event. + Reis)	» 0,56 » » » »
14 »	Hundekuchen mit anderer Zukost	» 0,43 » » » »



Als Kuriosum seien zwei Bestimmungen erwähnt, die mit den außergewöhnlich großen, ca. 6—8 cm langen kropfigen Drüsen eines Hundes (Nr. 123), der von uns kein Jod bekommen hatte, vorgenommen wurden.

Rechte Drüse Trockengewicht 10,3 g: Gesamtjod 13,7 mg.

Linke „ „ 11,7 „ : „ 12,6 „

Folgerungen: Die absoluten Werte des Jodgehalts schwanken innerhalb weiter Grenzen. Die Mittelwerte liegen beim Hammel bei ca. 1—1,5 mg Jod pro Drüse, bei Hunden, wo viel stärkere Schwankungen vorkommen, tiefer (ca. 0,64). Dagegen ist die Jodverteilung auf die beiden Drüsen (r. u. l.) eine ziemlich gleichmäßige, wenn auch hier Ausnahmen vorkommen. Unsere kropfigen Drüsen (Maingegend) waren im allgemeinen jodärmer, vereinzelt aber sehr jodreich. Kranke Tiere scheinen häufig sehr jodarme Schilddrüsen zu besitzen.

### 3. Anreicherung der Schilddrüse an Jod.

Schon die ersten Untersucher des Schilddrüsenjodgehaltes konstatierten, daß die Menge des Jods in der Drüse sich nach Einverleibung von Jod steigerte. Das Charakteristische dieses Prozesses, mag nun organisches oder anorganisches Jod gegeben sein, darin bestehend, daß das organisch gebundene Jod ausschließlich vermehrt wird, wurde von den meisten Autoren vorausgesetzt, ohne weiterhin überprüft zu werden. Gelegentliche hierhergehörige Beobachtungen, die wir im Laufe unserer anderweitigen Untersuchungen anstellen konnten, mögen im folgenden aufgeführt sein.

#### Schilddrüsen nach vorheriger Jodeingabe.

Drüsen	Koagulum mg	Filtrat mg	Bemerkungen
4 Foeten mit 8 Schilddrüsen	0,03	—	Das Muttertier bekam 0,5 g Jodkalium vor dem Tod.
Hund 20 r.	1,37	—	0,5 g Jodkalium 13 Tage ante op. Hundekuchen, Fleisch, Milch, Reis.
„ 138 2 Drüsen	1,07	—	SchilddrüSENSaft 1 mal 3 Drüsen entsprechend ante op., Fleisch, Reis.

## Fortsetzung.

Drüsen	Koagulum mg	Filtrat mg	Bemerkungen
Hund 139 2 Drüsen	1,06	—	Schilddrüsenrückstände, Fleisch, Reis.
• 148 r. 1,7 g	1,64	—	SchilddrüSENSaft entspr. 3 Drüs. tägl.
l. 1,7 »	1,60	—	3mal ante op., Fleisch, Reis.
• 153 r. 1,4 »	0,60	—	3 Tage Saft, 3 Hammelschilddrüsen,
l. 1,6 »	0,72	—	entsprechend. Blut, Brot.
• 164 r.	1,56	—	4 Tage lang Hammelschilddrüsen ante
l.	1,28	—	op. Hundekuchen, Fleisch, Reis.
• 166 2 Drüsen	3,27	0	Einmalige NaJ-Gabe. Nach 24 Tagen
			operiert. Milch, Reis.
• 214 2 »	0,86	0,07	Zweimal 0,5 g NaJ während einiger
			Wochen. dann jodfrei. Fleisch, Milch,
			Reis.
• 225 2 »	1,77	0	desgl.

Die Anreicherung im Jodbestand war in diesen Versuchen nach Verabfolgung von Jodalkali erheblicher als nach Verfütterung von Schilddrüsenjodeiweiß, wobei die größere Menge des zugeführten Jods im ersteren Falle zu beachten ist. Die Werte lagen im allgemeinen über den normalen Mittelwerten (bei 0,93 mg pro Drüse), niemals aber war der geringe anorganische Jodanteil nachweislich vermehrt.

In den drei Fällen, in denen rechte und linke Schilddrüse getrennt analysiert worden waren (148, 153, 164) fand sich hüben und drüben der gleiche Jodgehalt, was mit den Angaben anderer Autoren übereinstimmt. Hiervon ausgehend bestimmten wir zur Vergleichung die absoluten Jodmengen der rechten und linken Schilddrüsen von 2 Hunden, denen nach der Exstirpation der ersteren 10 Tage lang je 0,1 g Jodnatrium täglich eingegeben und nach einiger Zeit die zweite Schilddrüse entfernt worden war. Das Ergebnis zeigt folgende Zusammenstellung.

Hund Nr.	Drüse	Koagulum mg Jod	Filtrat	
100	r.	0,76	0	Milch, Reis.
	l.	1,55	0,02	
106	r.	0,52	0	Milch, Reis.
	l.	1,82	0	

Wir haben also in beiden Fällen eine Vermehrung im organischen Jod, ähnlich wie sie sich aus den meisten Werten der vorhergehenden Tabelle ergibt, unzweideutig erwiesen. Die Anreicherung geschieht nicht sehr schnell, wie die Fälle zeigen, bei denen eine kurz vor der Extirpation erfolgte Jodzufuhr ohne nennenswerte Einwirkung blieb. Die Auffindung von Jod in den Schilddrüsen der Hundefoeten deckt sich mit ähnlichen Beobachtungen amerikanischer Untersucher bei Lämmern, sowie gewissen Befunden Baumanns<sup>1)</sup> an menschlichen Frühgeburten. Da es sich in unserem Falle, wie wir zeigen konnten, um organisch gebundenes Jod handelte, beweist das einen schon sehr frühzeitig einsetzenden Jodstoffwechsel der Thyreoidea.

Als Gesamtbild ergibt sich aus den gewonnenen Resultaten, daß der Jodgehalt der Schilddrüse im wesentlichen davon abhängt, ob Jodalkali längere Zeit eventuell zu verschiedenen Malen im Blute zirkuliert hat. Der geringere oder höhere Jodgehalt einer Schilddrüse ist also nicht als Maß der physiologischen Funktion für den Gesamtorganismus, sondern nur als Kennzeichen stattgehabter Jodaufnahme zu deuten.

Ehe wir auf die Frage eingehen, wie die Jodanreicherung in der Thyreoidea aufzufassen ist, mögen Analysen von Thyreoglobulin verschiedener Tierarten ihre Wiedergabe finden.

Die Präparate wurden aus wässrigen Schilddrüsenauszügen gewonnen und gereinigt durch dreimalige Ausfällung mittels Ammonsulfat (Halbsättigung), Lösung und Filtration und wurden dann durch Dialyse, Ausfällung mit Aceton und wenig Essigsäure in der Wärme und Waschen mit 60—80° C. warmem Wasser bis zur Freiheit von  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  weiter behandelt.

#### Thyreoglobulin-Analysen.

Schwein:	0,2394 g	Substanz:	0,4546 g $\text{CO}_2$ und 0,1306 g $\text{H}_2\text{O}$ .
			C = 51,79% und H = 6,06%.
	0,4038	•	: 0,00095 g J = 0,235%.
	0,2302	•	: 25,0 ccm $\frac{1}{10}$ -N-S = 15,20% N.
Hammel: a)	0,3721	•	: 0,7040 g $\text{CO}_2$ und 0,2274 g $\text{H}_2\text{O}$ .
			C = 51,60% und H = 6,79%.
	0,4262	•	: 47,2 ccm $\frac{1}{10}$ -N-S = 15,50% N.
	1,605	•	: 0,00702 g J = 0,437% J.

<sup>1)</sup> Baumann, l. c., S. 12.

	b) 0,2552 g Substanz liefern 0,03892 g N = 15,25	} 15,07%.
	0,2482 » » » 0,03724 » » = 15,01	
	0,4056 » » » 0,06076 » » = 14,95	
	0,5256 » » : 0,00318 g J = 0,604% J.	
	Asche: 0,5036 = 0,0010 g = 0,198%.	
Pferd:	0,4906 g Substanz: 0,9344 g CO <sub>2</sub> und 0,3016 g H <sub>2</sub> O.	
	C = 51,94% und H = 6,83%.	
	0,3544 » » liefern 0,05488 g N = 15,48	} Mittel
und	0,3832 » » » 0,0581 » » = 15,16	
	0,2262 » » liefert Spur Jod (Fresenius).	} 15,32% N.
Mensch:	0,2724 » » : 0,5180 g CO <sub>2</sub> und 0,1634 g H <sub>2</sub> O	
	= 51,86% C und 6,67% H.	
	0,2130 » » : 0,4010 g CO <sub>2</sub> und 1,1280 g H <sub>2</sub> O	
	= 51,34% C und 6,67% H.	
	0,5208 » » : 0,07784 g N = 14,95% N:	
	0,2686 » » : 0,04074 » » = 15,17% »	
	0,6576 » » : 0,00102 g = 0,154% J (Fresenius).	
Kalb:	0,3124 » » : 0,5284 g CO <sub>2</sub> und 0,1734 g H <sub>2</sub> O	
	= 51,47% C und 6,17% H.	
	0,2296 » » liefern 0,0355 g N = 15,49	} 15,57% N.
	0,1790 » » » 0,0280 » » = 15,64	
	0,4524 » » : 0,00305 g = 0,673	} 0,685% J (Fres.).
	0,1456 » » : 0,00102 » = 0,697	

Dies Thyreoglobulin war hergestellt aus 1. und 2. Extrakt von Kalbsschilddrüsen. Der 3. Extrakt lieferte ein Thyreoglobulin mit 0,3042 g Substanz: 0,00019 g = 0,062% Jod.

Während die prozentischen Werte des Kohlenstoffs, Wasserstoffs und Stickstoffs bei den einzelnen Tierarten einander nahe liegen, zeigen die relativen Jodwerte recht große Schwankungen. Das ist aber, wie wir wissen, sicher nicht durch die Tierpezies bedingt, sondern nur durch den jeweils schwankenden Jodreichtum der Individuen. Es ist ja in der Literatur wiederholt über weit auseinander liegende Jodwerte bei der gleichen Tiergattung berichtet worden (z. B. für Schweinethyreoglobulin [Blum, Diese Zeitschrift, Bd. 28, S. 296] 0,44% [Oswald, Diese Zeitschrift, Bd. 27, S. 32] 1,57 und 1,75% und [Bd. 32, S. 129] 0,46%) und in Bestätigung von Blums schon 1899<sup>1)</sup> ver- tretener Anschauung hat auch jetzt wieder bei unserem Ver- gleichsversuch beim Kalb der 1. und 2. Auszug ein wesentlich

<sup>1)</sup> Pflügers Archiv, Bd. 77 (1899), S. 85.



jodreicheres Thyreoglobulin ergeben als der 3. Extrakt (0,685% J gegen 0,062%), was gegenüber dem Widerspruch von Oswald<sup>1)</sup> betont sei.

Der N-Gehalt, den Oswald seinem Thyreoglobulin<sup>2)</sup> (16,51 u. 16,54%) anfänglich zusprach, ist sicherlich zu hoch bemessen gewesen. Unvollkommene Entfernung von Ammonsulfat dürfte daran die Schuld getragen haben; andererseits sind die den obigen gegenüber noch niedrigeren Werte, die der eine von uns (Blum) früher gefunden hat, wohl durch N-Verluste bedingt gewesen, die ein allzulanges Behandeln mit siedendem Wasser mit sich führt.<sup>3)</sup> Die von Oswald späterhin veröffentlichten Analysen (1901) und unsere obigen Zahlen stimmen gut überein.

Das Jod des Schilddrüsenjodeiweißes ist durchaus fest intramolekular gebunden. An welcher Stelle es sich findet, darüber sind Untersuchungen im hiesigen Institut im Gange. Hervorgehoben aber sei, daß das Halogen aus dem unverletzten Eiweiß ohne Spaltung des Moleküls auf keine Weise zu entfernen ist und daß speziell alle jodwasserstoffablösenden Mittel, mögen sie selbst gleichzeitig eine Koagulation des Thyreoglobulins bewirken, das Jod nicht von dem Eiweißmolekül absprengen. Weder Alkali noch Säure in der Kälte sind bei kurz dauernder Einwirkung dazu imstande, ein Beweis, daß es sich nicht um angelagertes Jodalkali oder locker gebundenen Jodwasserstoff handelt, sondern um intramolekular eingetretenes Jod, das vor diesem seinem Eintritt frei gewesen sein muß. Ist also eine Vermehrung des Jodgehaltes des Thyreoglobulins in der Schilddrüse nach Eingabe von Jodalkali nachweisbar, dann muß der Hergang der gewesen sein: Abspaltung von Jod und Substitution im Schilddrüsen-eiweiß durch das Halogen.

Ein Versuch zur Klarlegung dieser wichtigen Frage — ob eine fortschreitende Jodierung am Thyreoglobulin nachweisbar sei — ist außerordentlich lehrreich verlaufen.

<sup>1)</sup> l. c., S. 134 (1901).

<sup>2)</sup> Oswald, Diese Zeitschrift, Bd. 27, S. 31.

<sup>3)</sup> Blum u. Umbach, Diese Zeitschrift, Bd. 88, S. 313/14 (1913).

Vier Hunde wurden gleichmäßig mit Milch und Reis ernährt. Von ihnen wurden dem einen die rechte, den drei anderen die linke Schilddrüse in toto mit der Kapsel entfernt. Alle Thyreoideen waren von normalem Aussehen; sie wogen zusammen (feucht) 8,1 g. Durch mehrfache Extraktion der sehr fein zerschnittenen Drüsen mit physiologischer NaCl-Lösung wurde möglichst alles Thyreoglobulin gewonnen, und dasselbe durch zweimalige Ausfällung mit konzentrierter Ammonsulfatlösung (1:1) sehr rein erhalten. Hiernach wurde das Thyreoglobulin nochmals gelöst und filtriert und dann mit reichlich Aceton koaguliert, zuletzt damit ausgekocht. Schließlich wurde mit heißem Wasser sulfatfrei gewaschen. Das so erhaltene Thyreoglobulin (Serie 1) wurde gewogen und zur Analyse gebracht. Die Tiere vertrugen den Eingriff ohne weiteres und bekamen nach einigen Tagen Jodkali der Nahrung zugesetzt — 0,1 g NaI während 9—14 Tagen. 8—14 Tage nach der letzten Jodgebe wurden die übrig gebliebenen Schilddrüsen entfernt, ebenfalls gewogen und Thyreoglobulin daraus wie im ersten Fall dargestellt (Serie 2). Die Ergebnisse sind zusammengefaßt folgende:

Serie 1: 4 Drüsen (1 r. und 3 l.) zusammen 8,1 g feucht

› 2: 4 › (3 › › 1 ›) › 8,4 › ›

ergaben bei Serie 1: 0,3929 g Thyreoglobulin

› › 2: 0,9834 › ›

von einem Jodgehalt in Serie 1 von 0,34% Jod (Mittel)

› › 2 › 0,63% › ›

Daraus folgt: 1. das absolute Gewicht der frischen Schilddrüsen erfuhr durch die Jodfütterung keine nennenswerte Zunahme. 2. Das Thyreoglobulin ist trotzdem nach der Fütterung auf mehr als das Doppelte des vorigen Wertes gestiegen. 3. Der Jodgehalt dieses Thyreoglobulins erhöhte sich auf beinahe das Doppelte. 4. Der durchschnittliche Jodgehalt der Schilddrüsen erhob sich also auf etwa die vierfache Menge des ursprünglichen Werts.

Damit ist die fortschreitende Jodierung des Schilddrüsen-eiweißes unter Zuhilfenahme von im Blut kreisendem Jodkali als eine Funktion der normalen Schilddrüse in vivo nachgewiesen.

Oswald nahm für die Schwankungen im Jodgehalt des Thyreoglobulins als Grund an, es liege in jenen Fällen ein

Gemenge von Thyreoglobulin, von jodiertem und nicht jodiertem, vor; allerdings ohne irgend einen Beweis für seine Vermutung zu erbringen. Wollte er damit dem jodhaltigen Anteil eine konstante chemische Zusammensetzung zuerkennen, dann hätte die Vorstellung zu gelten, daß in das Thyreoglobulin nur ein Atom Jod eintrete. Ob dem so ist, weiß bis jetzt noch niemand. Die Erfahrungen an den Jodeiweißkörpern im allgemeinen und bei der Jodierung des Thyreoglobulins (Blum) im speziellen machen eine solche Mutmaßung unwahrscheinlich.

Betrachten wir den Ausfall unseres obigen Versuches und ziehen wir noch die inkonstante Zusammensetzung der verschiedenen Extrakte gleicher Schilddrüsen in Betracht, so erscheint uns die Erklärung viel näher liegend, daß es sich um Gemische von verschieden hoch jodiertem Schilddrüsenweiß handelt, in dem vielleicht auch noch ein unjodierter Anteil enthalten ist.

Unser letzter Versuch bietet noch eine zweite interessante Seite: er spricht durchaus gegen eine Sekretion des Jodeiweißkörpers der Schilddrüse. Würde eine solche bestehen, dann wäre eine Verarmung an Thyreoglobulin in unserem Falle, wo doch eine Schilddrüse die Aufgabe für zwei bisherige zu übernehmen hatte, weit eher zu erwarten gewesen, als eine Vermehrung auf mehr als das Doppelte mit vierfachem Jodgehalt. Mit der Anschauung aber, daß die Schilddrüse Gifte aus dem Kreislauf herausgreift und sie unter Zuhilfenahme ihres spezifischen Jodierungsprozesses intraglandulär entgiftet, steht der Befund des Anwachsens der Thyreoglobulinmenge und des Jods in bester Harmonie.

Bei der Wichtigkeit dieses Versuches haben wir eine Nachprüfung von anderer Seite veranlaßt. Das Resultat war das gleiche, worüber an anderer Stelle berichtet wird.

#### 4. Keine Jodverarmung bei fehlender Zufuhr.

Die von Biedl gegenüber Blum angezogenen Befunde von Baumann, die wir schon oben als nicht das Gewollte beweisend bezeichnen konnten, müssen gegenüber den wiederholten Feststellungen des zähen Festhaftens des Jods in der Thyreoidea verschwinden.

Eine beständige Abgabe des Jodkörpers der Schilddrüse ins Blut müßte eine allmähliche Verarmung der Drüse an Jod hervorrufen, da nicht angenommen werden darf, daß alles zirkulierende Jod wieder in die Drüse zurückgeführt wird, vielmehr bekannt und von uns besonders nachgewiesen ist (s. spätere Mitteilungen), daß Schilddrüsenjodsubstanz vom Organismus abgebaut und in kürzester Zeit ausgeschieden wird. (Nachweis von Jodalkali im Urin.) Um eine solche Verarmung an Jod nachzuweisen, konnten die längere Zeit jodfrei ernährten Hunde, sowie Hungertiere verwendet werden. Wir konnten die früher von Blum erhobenen Befunde, der in Schilddrüsen von Hungertieren regelmäßig Jod gefunden, in besonderen Fällen, wo die Schilddrüsen vorher angereichert waren, sogar sehr viel Jod gefunden hatte, durchaus bestätigen.

Beispiele: Kaninchen. Hungertier, 2 Drüsen 0,04 mg Jod.

- |         |  |                                      |
|---------|--|--------------------------------------|
| Hund 26 | Öl subcutan.   | 2 Drüsen, zus. 1,18 mg J             |
|         |  | früher Hundekuchen.                  |
| > 40    | jodfrei ernährt, nach einmaliger KJ-Gabe, 46 Tage vor der Operation,                             | l. Drüse 0,48 mg J.                  |
| > 37    | jodfrei ernährt (2—3 Wochen),  | r. Dr., 0,41 mg J.                   |
| > 29    | 28 Hungertage,   | 2 Dr., 0,93 mg J.                    |
| > 214   | mehrere Wochen jodfrei mit ausgekochtem Fleisch und Reis ernährt. Zuvor einmalige Jodalkaligabe. | Beide Drüsen zusammen 0,95 mg J.     |
| > 225   | wie 214.   | Beide Drüsen zusammen 1,77 mg J.     |
| > 24    | jodfrei ernährt,   | 1 Dr., 1,73 mg J.                    |
| > 20    | längere Zeit vorher Jodkali  | 1 Drüse, 1,17 mg Gesamtjod.          |
| > 166   | jodfrei ernährt, vorher Jodkali,   | beide Drüsen 3,27 mg Jod.            |
| > 309   | hat hier kein Jod erhalten.  | Hungertier.<br>3,68 mg J (zusammen). |
| > 310   | — — Hungertier   | 0,18 „ „ „                           |
| > 311   | — — „ (über 1 Monat)   | 1,84 „ „ „                           |
| > 312   | — — „ „ 1  | 0,80 „ „ „                           |

22 Drüsen von längere Zeit jodfrei ernährten und von Hungertieren zeigen demnach bei beträchtlichen Einzelschwankungen, wie sie auch bei normalen Tieren die Regel sind, einen mittleren Jodgehalt von 0,81 mg pro Drüse. Wenn nur die Tiere betrachtet werden, die von uns nie Jod in irgend einer Form erhalten haben, kommen wir zu dem Mittelwert von 0,69 mg Jod pro Drüse, was genau dem Mittel-



wert unserer normalen Hundeschilddrüsen entspricht. Der Durchschnittswert der übrigen Tiere mit Jodvorbehandlung liegt bei 0,97 mg Jod pro Drüse und entspricht dem Mittelwert 0,93 bei den Anreicherungsversuchen im Abschnitt 3.

### Zusammenfassung.

1. Der bei weitem größte Teil des Jods der Schilddrüse befindet sich in fester Eiweißbindung.

2. Daneben findet sich ein kleiner Anteil von in Aceton löslicher Jodsubstanz. Ein Teil hiervon konnte als Jodalkali erwiesen werden. Dieses Jodalkali fand sich unabhängig von einer etwaigen Verfütterung von Jodalkali auch bei solchen Tieren, die nur mit Milch, Reis oder Fleisch ernährt waren.

3. Eine Regelmäßigkeit des Jodgehaltes der Schilddrüse ist nach den bisherigen Erfahrungen mindestens bei Hunden nicht vorhanden.

4. Hingegen findet bei Einnahme von Jodalkali eine beträchtliche Vermehrung des Jodbestandes der Drüse statt.

5. Bei dieser Anreicherung erfolgt durch Lebenstätigkeit eine Umwandlung von vorher anorganisch gebundenem Jod (ionisierte Form) in organisch gebundenes Jod. (Entionisierung.) Dieser Prozeß ist für die Schilddrüse spezifisch.

6. Der Jodeiweißkörper der Schilddrüse (Thyreoglobulin) hat einen inkonstanten Jodgehalt. Derselbe wird nachweisbar vermehrt nach Eingabe von Jodalkali durch die in der Schilddrüse sich abspielende Jodierung.

7. Bei Wegnahme einer Schilddrüse und Eingabe von Jodalkali vermehrt sich die Menge und der Jodgehalt des Thyreoglobulins der stehengelassenen Drüse.

8. Bei ausbleibender Jodzufuhr bewahrt die Schilddrüse ihren Jodbestand; wenn derselbe vorher vergrößert war, wird auch ein erhöhter Jodgehalt späterhin gefunden.

9. Die erhobenen Befunde sprechen nicht zugunsten der inneren Sekretion eines Jodeiweißkörpers durch die Schilddrüse; wohl aber stützen sie die Lehre von der intraglandulären Entgiftung der Thyreoidea, wobei dem nachgewiesenen Jodstoffwechsel eine wichtige Rolle zukommt.

---