

# Über die Ausscheidung des in Form von 3,5-Dijod-l-tyrosin, Glycyl-3,5-dijod-l-tyrosin, d-Jodpropionyl-3,5-dijod-l-tyrosin und Palmityl-3,5-dijod-l-tyrosin in den Organismus des Hundes eingeführten Jods.

Von

Emil Abderhalden und Slavu (Bukarest).

(Aus dem physiologischen Institut der tierärztlichen Hochschule, Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 27. Juli 1909.)

In einer früheren Mitteilung des einen von uns mit Kautzsch<sup>1)</sup> war die Ausscheidung des in Form von Jodkali und in Form des Calciumsalzes der Monojodbehensäure (Sajodin) dem Organismus des Hundes zugeführten Jods verglichen worden. Es hatte sich gezeigt, daß das in letzterer Art verabreichte Jod ganz allmählich ausgeschieden wird. Nach mehreren Tagen war erst ein Teil des gesamten Jods im Urin erschienen. Alle Beobachtungen sprechen dafür, daß die Monojodbehensäure als solche zur Resorption gelangt und erst in den Geweben ganz allmählich abgebaut wird, wobei dann das Jod frei wird. Es ist vorläufig unentschieden, ob der Monojodbehensäure als solcher eine bestimmte Wirkung zukommt, oder ob nicht vielmehr erst das beim Abbau der Fettsäure frei werdende Jod wirksam ist. Jedenfalls ist der Umstand, daß das Jod der Monojodbehensäure ganz allmählich frei wird und so einer Überschwemmung des Organismus mit Jod vorgebeugt ist, von größter Bedeutung. Gleichzeitig spielt gewiß der Umstand, daß das Jod in der Monojodbehensäure den Zellen direkt zugeführt und in ihnen selbst in Freiheit gesetzt wird,

<sup>1)</sup> Emil Abderhalden und Karl Kautzsch, Vergleichende Untersuchung über die Ausscheidung von Jod bei Verabreichung von Jodkali und von Sajodin. Zeitschrift für experim. Path. und Therapie, Bd. IV, S. 1, 1907.

ebenfalls eine bedeutungsvolle Rolle. Es ist nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen der Jodwirkung nicht ohne weiteres zulässig, die Jodwirkung einzig und allein von dem dem Organismus in einem bestimmten Momente zur Verfügung stehenden Jod abhängig zu machen.<sup>1)</sup> Es kommt ohne Zweifel auch in Betracht, an welchen Stellen das Jod sich befindet. Wir hätten unter diesen Gesichtspunkten die Behensäure als ein Vehikel für Jod zu betrachten, mit Hilfe dessen es in die Zellen eindringt und nun hier successive frei wird.

Es schien uns von Interesse, Jodverbindungen in ihrem Verhalten im Organismus zu prüfen, die das Jod teils im Benzolkern, teils in der Seitenkette enthalten. Wir hofften, zu Verbindungen zu gelangen, welche einerseits Komponenten enthalten, welche in der Natur vorkommen und andernteils das Jod im Organismus nicht abgeben. An Hand derartiger Verbindungen sollte geprüft werden, ob tatsächlich nur das freie Jod resp. das Jod-Ion die typische Jodwirkung entfaltet, eine Annahme, die unbedingt viel für sich hat. Wir haben zunächst das Verhalten der Jodgorgosäure = 3,5-Dijod-l-tyrosin im Organismus des Hundes untersucht. Zunächst stellten wir fest, daß das 3,5-Dijod-l-tyrosin bereits Jod abgibt, wenn man zu seiner Lösung Natriumnitrit und Schwefelsäure zugibt. Dagegen spaltet Wasserstoffsperoxyd kein Jod ab. Wir benutzten diese Beobachtung, um qualitativ im Urin Jod nachzuweisen. Wir versetzten einen aliquoten Teil des angesäuerten Urins mit Natriumnitrit und einen andern Teil mit Wasserstoffsperoxyd und schüttelten dann mit Chloroform resp. Tetrachlorkohlenstoff aus. Zur Bestimmung des Jods im Urin bedienten wir uns einmal des kolorimetrischen Verfahrens. Diese Methode ist, wie früher schon betont wurde, nicht exakt. Sie liefert nur Vergleichswerte. Aber selbst zu oberflächlichen Untersuchungen erweist sie sich als unzureichend, wenn man organisch gebundenes Jod zuführt. Einmal entgeht natürlich in organischer Bindung im Urin auftretendes Jod der Bestimmung und dann scheinen auch von den zugeführten Verbindungen herkommende, im

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu Erlenmeyer und Heinrich Stein. Jodwirkung. Jodismus und Arteriosklerose. Therapeut. Monatshefte. S. 133, 1909.

Urin zur Ausscheidung gelangende Abbauprodukte zu stören, wenigstens erhielten wir oft nach der Veraschung des Urins Werte, die in keinem Verhältnis zu den auf kolorimetrischem Wege festgestellten Zahlen für Jod standen, obgleich organisch gebundenes Jod nicht nachweisbar war. Eine sichere Orientierung über die gesamte Jodausscheidung im Urin und in den Faeces gibt nur die sorgfältig durchgeführte Veraschung und nachfolgende Titration des Jods mit Thiosulfatlösung. Wir verabreichten das Dijodtyrosin per os und subcutan. Ganz gleich verfahren wir mit den übrigen Präparaten. Bemerket sei noch, daß der Versuch abgebrochen wurde, wenn in 4 aufeinander folgenden Tagen nach erfolgter Veraschung kein Jod nachweisbar war.

Versuch 1: Zunächst gaben wir 1,17 g Jod in Form von Jodkalium per os. Gewicht des Hundes 7900 g.

Jodausscheidung im Urin.			Jodausscheidung in den Faeces.
Nach 1 Tag	0,38 g	Kolorimetrisch bestimmt. Bei Verwendung von Natriumnitrit und Wasserstoff- superoxyd wurden die gleichen Werte erhalten.	Keine Spur von Jod vorhanden.
» 2 Tagen	0,37 »		
» 3 »	0,15 »		
» 4 »	0,12 »		
» 5 »	0,03 »		
» 6 »	0,015 »		
» 7 »	0,010 »		
» 8 »	0,006 »		
Summa . .	1,081 g		

Versuch 2: Ein 7500 g schwerer Hund erhielt 0,58 g Jod in Form von Jodkalium subcutan.

Jodausscheidung im Urin.			im Kot.
Nach 1 Tag	0,19 g	Kolorimetrische Bestimmung. Kein Unterschied bei Verwendung von Natriumnitrit und Wasserstoff- superoxyd.	Kein Jod vorhanden.
» 2 Tagen	0,19 »		
» 3 »	0,07 »		
» 4 »	0,06 »		
» 5 »	0,01 »		
» 6 »	0,01 »		
» 7 »	0,003 »		
Summa . .	0,533 g		

Diese beiden Versuche zeigen, daß die Jodausscheidung annähernd die gleiche ist, gleichgültig, ob das Jodkalium per os

oder subcutan eingeführt wird. Sehr beschleunigen läßt sich die Jodausscheidung, wenn man eine größere Flüssigkeitsmenge einführt.

Versuch 3: Ein 9300 g schwerer Hund erhält **1,17 g Jod** in Form von 3,5-Dijod-l-tyrosin per os.

Jodausscheidung im Urin.

Nach	1 Tag	0,20 g	} Kolorimetrische Bestimmung. Übereinstimmende Werte mit Natriumnitrit und Wasserstoffsperoxyd.
»	2 Tagen	0,11 »	
»	3 »	0,07 »	
»	4 »	0,01 »	
»	5 »	0,02 »	
»	6 »	0,01 »	
»	7 »	0,03 »	
»	8 »	0,03 »	
»	9 »	0,02 »	
»	10 »	0,004 »	
»	11 »	0,005 »	
»	12 »	0,007 »	
Summa . . .		0,516 g	

Die Bestimmung des Jods im Urin der 12 Tage nach erfolgter Veraschung aliquoter Teile der Tagesurine ergab **0,780 g Jod**. Die Faeces enthielten **0,2296 g Jod**. Die Gesamtmenge des wiedergefundenen Jods betrug somit **1,0096 g Jod**.

Versuch 4: Gewicht des Hundes 8500 g. Eingeführt **0,58 g Jod** in Form von 3,5-Dijod-l-tyrosin subcutan.

Jodausscheidung im Urin.

Nach	1 Tag	0,10 g	} Kolorimetrisch bestimmt. Dieselben Werte mit Natriumnitrit und Wasserstoffsperoxyd.
»	2 Tagen	0,0 »	
»	3 »	0,0 »	
»	4 »	0,008 »	
»	5 »	0,017 »	
»	6 »	0,017 »	
»	7 »	0,039 »	
»	8 »	0,016 »	
»	9 »	0,005 »	
»	10 »	0,006 »	
»	11 »	0,009 »	
»	12 »	0,007 »	
»	13 »	0,009 »	
Summa . . .		0,233 g	

Nach erfolgter Veraschung des Gesamturins (aliquote Teile der 13 Tage) wurden gefunden: **0,442 g** Jod und in den Faeces **0,030 g** Jod. Gesamtmenge des wiedergefundenen Jods = **0,472 g** Jod.

Versuch 5: Eingabe von **0,58 g** Jod in Form von 3,5-Dijod-l-tyrosin per os an einen 7450 g schweren Hund.

Jodausscheidung im Urin.

Nach 1 Tag	0,114 g	} Titrimetrische Bestimmung des Jods nach erfolgter Veraschung des Urins.
› 2 Tagen	0,036 ›	
› 3	› 0,027 ›	
› 4	› 0,045 ›	
› 5	› 0,024 ›	
› 6	› 0,020 ›	
› 7	› 0,043 ›	
› 8	› 0,021 ›	
› 9	› 0,009 ›	
› 10	› 0,012 ›	
› 11	› 0,016 ›	
› 12	› 0,009 ›	
Summa . . .	0,376 g	

Nach der Veraschung der Mischung aliquoter Teile der einzelnen Tagesurine wurden gefunden: **0,395 g** Jod.

In den Faeces wurden gefunden: **0,101 g** Jod. Gesamtmenge des wiedergefundenen Jods = **0,496 g**.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das 3,5-Dijod-l-tyrosin wenigstens zum Teil resorbiert wird. Die Jodausscheidung im Urin erfolgt sehr langsam. Ein großer Teil des Jods wird in anorganischer Form ausgeschieden. Ob außerdem noch organisch gebundenes Jod vorhanden war, konnten wir vorläufig nicht feststellen. Jedenfalls ließ sich unverändertes 3,5-Dijod-l-tyrosin nicht nachweisen. Von größtem Interesse ist der Nachweis, daß nach subcutaner Zufuhr von 3,5-Dijod-l-tyrosin Jod in den Faeces auftritt. Diese Beobachtung ist für die Deutung des Jods im Kot von Wichtigkeit. Es darf ein Jodgehalt der Faeces nicht ohne weiteres als nicht resorbiertes Jod in Rechnung gesetzt werden.

Versuch 6: Eingabe von **0,58 g** Jod in Form von Glycyl-3,5-dijod-l-tyrosin per os. Gewicht des Hundes 7300 g.

## Jodausscheidung im Urin.

Am 1. Tag	0,172 g	} Titration des Jods nach erfolgter Veraschung.
> 2. >	0,011 >	
> 3. >	0,009 >	
> 4. >	0,010 >	
> 5. >	0,011 >	
> 6. >	0,005 >	
> 7. >	0,011 >	
> 8. >	0,002 >	
Summa . .	<u>0,231 g</u>	

Die Faeces enthielten **0,168 g** Jod. Gesamtmenge des nachgewiesenen Jods: **0,399 g**.

Versuch 6: **0,58 g** Jod subcutan in Form von Glycyl-3,5-dijod-l-tyrosin. Gewicht des Hundes 7500 g.

Die Veraschung des Urins der gesamten Periode (8 Tage) ergab **0,356 g** Jod. In den Faeces wurden gefunden: **0,084 g**. Gesamtmenge des nachgewiesenen Jods: **0,440 g** Jod.

Versuch 7: **0,58 g** Jod subcutan in Form von Glycyl-3,5-dijod-l-tyrosin. Gewicht des Hundes 7800 g.

Nach Veraschung des Urins von 8 Tagen gefunden: **0,336 g**, in den Faeces **0,095 g**. Summa **0,431 g** Jod.

Auch bei diesen Versuchen haben wir den Jodgehalt des Urins kolorimetrisch festgestellt und gefunden, daß mit Wasserstoffsperoxyd kein Jod nachweisbar war. Erst nach Zusatz von Natriumnitrit ließ sich Jod ausschütteln. Diese Beobachtung deutet darauf hin, daß das mit dem Dipeptid zugeführte Jod in fester organischer Bindung zur Ausscheidung gelangt ist. Wir werden diese Versuche weiter verfolgen. Auch hier ließ sich nach subcutaner Zufuhr der Präparate Jod in den Faeces nachweisen.

Versuch 8: Eingabe von **0,58 g** Jod in Form von Jodpropionyl-3,5-dijod-l-tyrosin per os. Gewicht des Hundes 6450 g.

## Jodausscheidung im Urin.

Nach 1 Tag	0,130 g	} Titration nach erfolgter Veraschung.
> 2 Tagen	0,022 >	
> 3 >	0,021 >	
> 4 >	0,007 >	
> 5 >	0,013 >	
> 6 >	0,010 >	
> 7 >	0,008 >	
> 8 >	0,002 >	
Summa . . .	<u>0,213 g</u>	

Aliquote Teile der einzelnen Tagesurine wurden vereinigt und verascht. Die titrimetrische Bestimmung des Jods ergab **0,225 g** Jod. In den Faeces wurden **0,198 g** gefunden. Summa **0,423 g** Jod.

Versuch 9: Eingabe von **0,58 g** Jod in Form von Jodpropionyl-3,5-dijod-l-tyrosin subcutan. Gewicht des Hundes 9000 g.

Jodausscheidung im Urin.

Nach 1 Tag	0,014 g	} Kolorimetrisch bestimmt. An den folgenden Tagen kein Jod nachweisbar.	Es wurden dieselben Mengen von Jod erhalten bei Anwendung von Natriumnitrit und von Wasserstoffsperoxyd.
> 2 Tagen	0,005 >		
> 3 >	0,0 >		
Summa . .	0,019 g		

Nach erfolgter Veraschung einer Mischung aliquoter Teile der Tagesurine von 8 Tagen wurden gefunden: **0,322 g** Jod und in den Faeces **0,133 g** Jod. In Summa **0,455 g** Jod.

Versuch 10: **0,58 g** Jod in Form von Jodpropionyl-3,5-dijod-l-tyrosin subcutan. Gewicht des Hundes 7900 g.

Gesamtausscheidung von Jod innerhalb 8 Tagen **0,346 g** und **0,128 g** Jod in den Faeces. In Summa **0,474 g** Jod.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß auch hier nach subcutaner Zufuhr des Präparates größere Mengen von Jod in den Faeces erscheinen. Ferner wird sicher ein Teil des Jods abgespalten. Weitere Versuche müssen zeigen, ein wie großer Teil des Jods in organischer Bindung im Urin auftritt.

Endlich haben wir noch Versuche mit Palmityl-3,5-dijod-l-tyrosin ausgeführt. Es sind im hiesigen Laboratorium eine größere Zahl von Verbindungen von Aminosäuren mit Fettsäuren vermittelt deren Chloride dargestellt worden. Analoge Verbindungen hat bereits S. Bondi<sup>1)</sup> gewonnen. Wir hatten derartige Kombinationen hergestellt, um verfolgen zu können, ob die Fettsäurekomponente einen Einfluß auf die Resorption

<sup>1)</sup> S. Bondi, Über Lipoproteide und die Deutung der degenerativen Zellverfettung. II. Lipopeptide, ihre Bedeutung, Synthese und Eigenschaften (Lauryl-glycin und Lauryl-alanin). Biochem. Zeitschrift, Bd. XVII, S. 543, 1909. — S. Bondi und Th. Frankl, III. Synthese von Palmityl-glycin und Palmityl-alanin, Ebenda, S. 553.

und das Verhalten im Organismus ausübt. Die Verbindungen selbst werden demnächst beschrieben werden.

Versuch 11: **0,58 g** Jod in Form von Palmityl-3,5-dijod-l-tyrosin per os. Gewicht des Hundes 8200 g.

Jodausscheidung im Urin.

Nach 1 Tag	0,112 g	} Titration des Jods nach erfolgter Veraschung des Urins.
" 2 Tagen	0,036 "	
" 3 "	0,030 "	
" 4 "	0,029 "	
" 5 "	0,026 "	
" 6 "	0,017 "	
" 7 "	0,006 "	
Summa . . .	0,256 g	

Die Bestimmung des Jods nach erfolgter Veraschung eines Gemisches aliquoter Mengen der Tagesharn ergab **0,274 g**. In den Faeces fanden sich **0,204 g** Jod. Gesamtmenge **0,478 g** Jod.

Nach subcutaner Eingabe der gleichen Menge Palmityl-3,5-dijod-l-tyrosin wurden im Harn von 8 Tagen **0,272 g** Jod und im Kot **0,220 g** gefunden. Vergleicht man mit diesen Werten die entsprechenden Mengen an ausgeschiedenem Jod nach Zufuhr von 3,5-Dijod-l-tyrosin, dann läßt sich ein Einfluß der Fettsäurekomponente nicht feststellen. In welcher Form das Jod ausgeschieden wird, haben wir noch nicht entscheiden können.

Aus den mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß 3,5-Dijod-l-tyrosin und Glycyl-3,5-dijod-l-tyrosin ein verschiedenes Verhalten zeigen. Die erstere Verbindung spaltet im Organismus leicht Jod ab, während das Jod der letzteren offenbar in organischer Bindung im Urin erscheint. Das Jodpropionyl-3,5-l-tyrosin gibt wenigstens einen Teil seines Jods leicht ab. Wichtig ist der Befund, daß nach subcutaner Zufuhr derartiger Jodverbindungen relativ große Mengen von Jod in den Darm ausgeschieden werden und in den Faeces erscheinen. Man darf somit nicht ohne weiteres das im Kot auftretende Jod als nicht resorbiertes Jod betrachten.