

M



Chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts
der Universität Berlin.

Über das Verhalten des Sajodins im Organismus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen veterinär-medizinischen Fakultät

der

Universität Bern

vorgelegt von

Georg Basch, Tierarzt

aus Wollstein (Provinz Posen).

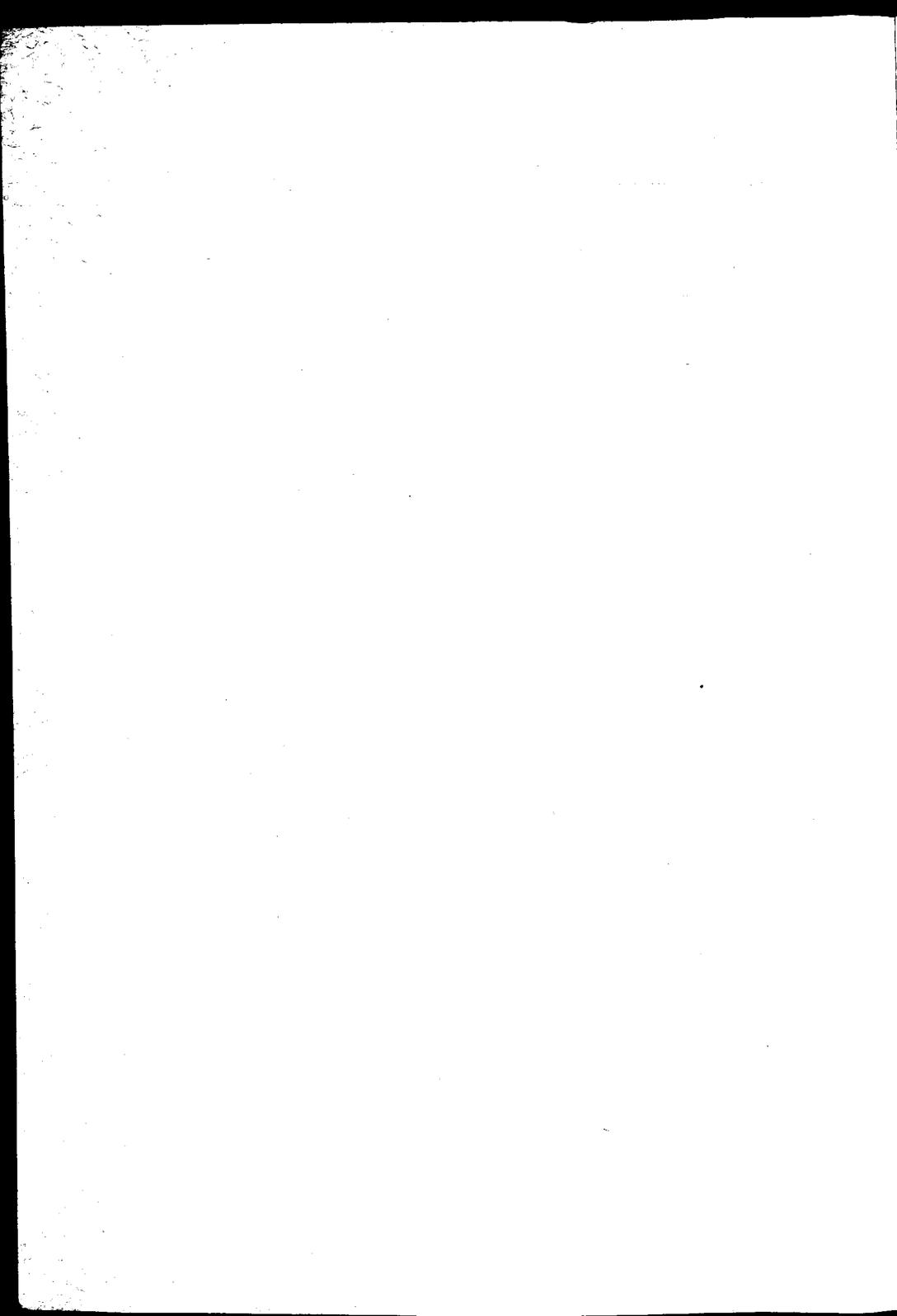


—————

Straßburg

Verlag von Karl J. Trübner

1908.



Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts
der Universität Berlin.

Über das Verhalten des Sajodins im Organismus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen veterinär-medizinischen Fakultät

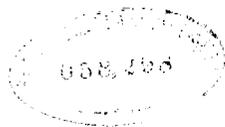
der

Universität Bern

vorgelegt von

Georg Basch, Tierarzt

aus Wollstein (Provinz Posen).



Straßburg

Verlag von Karl J. Trübner

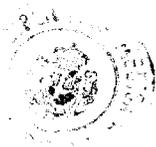
1908.

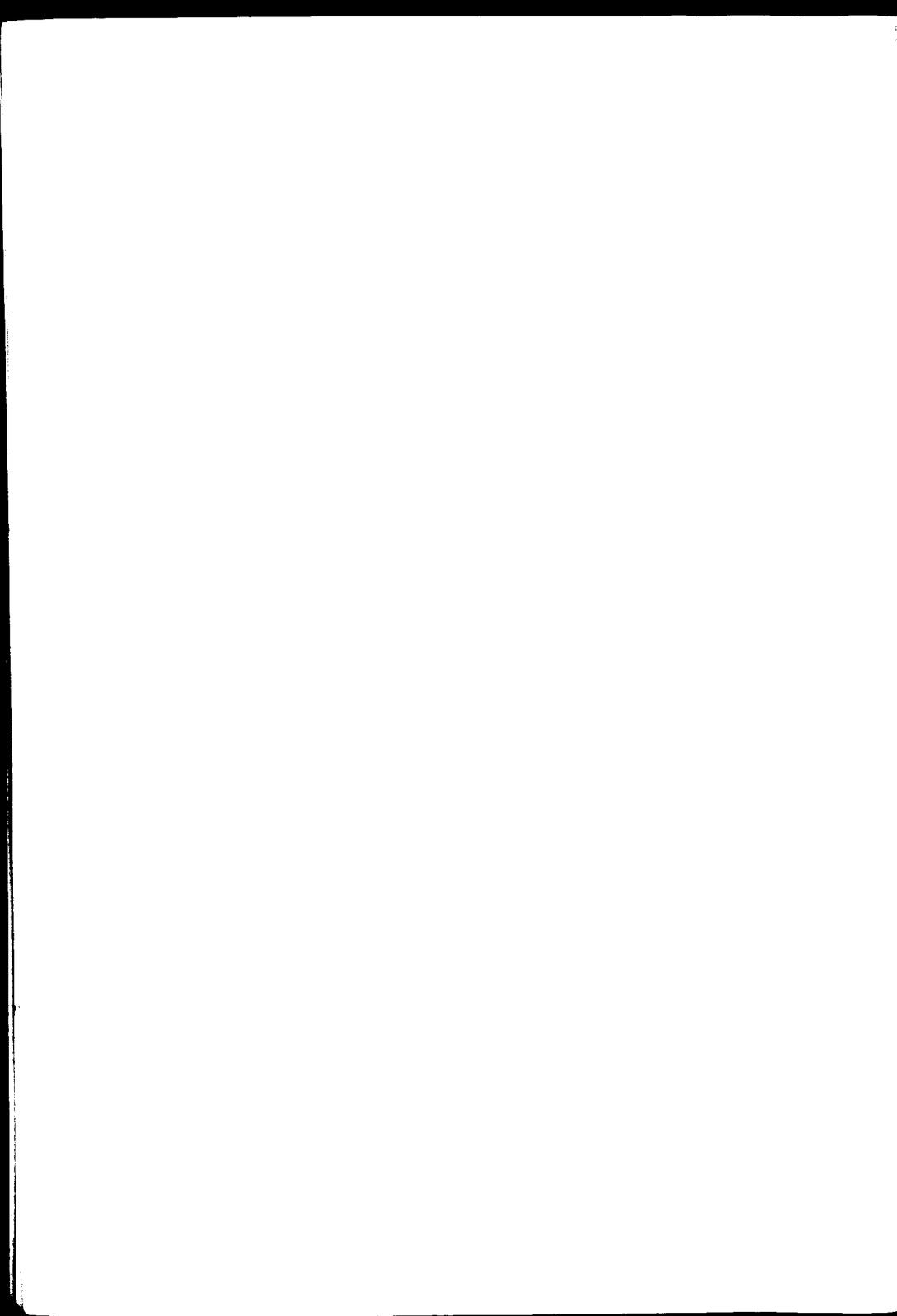
Von der Fakultät auf den Antrag von Herrn Professor
Dr. **H. Kronecker** zum Druck genehmigt.

Bern, den 27 Februar 1908.

Der Dekan:
Dr. **A. Guillebeau.**

Dem Andenken
meines lieben Vaters.





In seinen Veröffentlichungen über das Verhalten von Jodfetten im Organismus hat Winternitz^{1) 2)} die Vorzüge beleuchtet, welche diese Jodverbindungen bei innerer Darreichung im Vergleich zu den Jodalkalien besitzen. Nach seinen Untersuchungen wird Jodipin, ein Jodfett, welches durch Einwirkung von Jodmonochlorid auf Sesamöl erhalten wird, nur zum kleinen Teil im Darm gespalten und dementsprechend sehr wenig Jod im Darm bereits an Alkali gebunden. Der größte Teil des Jodipins wird als jodierte Fettsäure vom Organismus aufgenommen, im Körper als Jodfett angesetzt, allmählich oxydiert und im Verlaufe von 8—10 Tagen durch den Harn ausgeschieden. Dadurch wird die Jodwirkung des Jodfettes nachhaltiger, das Eintreten von Jodismus erschwert, und man kann das Jodipin längere Zeit und in größeren Dosen verordnen, ohne die herzscheidigende Nebenwirkung der Jodalkalien berücksichtigen zu müssen.

Da man auch in der Veterinärmedizin das Jodipin mit vielem Erfolge zu verwenden pflegt, so habe ich, nachdem E. Fischer und J. v. Mering³⁾ im Jahre 1906 ein neues Jodfettpräparat, das Sajodin, in die Therapie eingeführt haben, auf Veranlassung des Herrn Prof. E. Salkowski das Verhalten dieses Mittels im Organismus näher untersucht. Auch

¹⁾ H. Winternitz, Über das Verhalten von Jodfetten im Organismus und deren therapeutische Verwendung, Deutsche med. Wochenschrift, 1897.

²⁾ H. Winternitz, Über das Verhalten von Jodfetten im Organismus, Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. XXIV, S. 444.

³⁾ F. Fischer und J. v. Mering, Über eine neue Klasse von jodhaltigen Mitteln, Medizin. Klinik, 1906, Nr. 7.

hier möchte ich nicht unterlassen, meinem hochverehrten Lehrer herzlichen Dank zu sagen für den Rat und die Hilfe, mit der er meine Arbeiten gefördert hat.

Sämtliche Versuche habe ich an Pferden gemacht, weil ihre Behandlung in der Praxis den größten Wert besitzt, weil man in der Rinderpraxis außer bei Aktinomykose Jodpräparate wenig verwendet, und weil ihr Gebrauch bei Milchkühen auf den Milchertrag störend einwirkt.

Das Sajodin ist das Calciumsalz der Monojodbehensäure, welche aus der Erukasäure des Rüböles unter Anlagerung von Jodwasserstoff entsteht. Es ist ein farbloses, geruch- und geschmackloses, in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln unlösliches Pulver und hat die Formel $(C_{22}H_{43}O_2J)_2Ca$, demgemäß einen Gehalt von 26% Jod und 4,1% Calcium.

Bei dem großen und wechselnden Calciumgehalt der tierischen Nahrung habe ich mich darauf beschränkt, die Resorptionsverhältnisse des Sajodins aus der jedesmal vorhandenen Jodmenge zu berechnen. Es geschah dies auf kolorimetrischem Wege, unter Umwandlung sämtlichen Jodes in ein Jodid nach Zerstörung der organischen Substanz durch Erhitzen mit Natriumhydrat und etwas Kaliumnitrat. Die Zerstörung der organischen Substanz ist notwendig, einerseits weil das Jod in der zu untersuchenden Substanz noch in organischer Bindung vorhanden sein kann, andererseits, weil es sich gezeigt hat, daß die organischen Bestandteile von Harn und enteiweißtem Blutserum imstande sind, Jod zu binden und es so dem Nachweis zu entziehen, ja selbst aus Chloroformlösung dasselbe allmählich an sich zu ziehen.

Versetzt man z. B. 20 ccm Pferdeharn mit 2 mg Jodkalium, fügt 10 ccm Chloroform und einige Tropfen Natriumnitritlösung hinzu, ferner verdünnte Schwefelsäure bis zur stark sauren Reaktion, so ist das frei werdende Jod beim Durchschütteln nicht imstande, eine Violettfärbung des Chloroforms hervorzurufen, obgleich man diese Färbung mit 0,05 mg KJ in ca. 10 ccm Wasser gelöst erreichen kann.¹⁾ Zieht man eine wässrige

¹⁾ Prowan Cathcart, Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. XXXVIII, S. 167.

Lösung von 2 mg KJ in derselben Weise mit Chloroform aus und bringt damit 20 ccm Pferdeharn in Berührung, so bleibt die tiefviolette Färbung zunächst bestehen, aber nach 12 Stunden ist, trotz der großen Jodmenge, ein Schwinden der Farbenreaktion deutlich zu bemerken. Schüttelt man Pferdeblut mit dem 6fachen Volumen Alkohol, dampft dann 10 ccm des Alkoholauszuges ein, versetzt den Rückstand mit 1 mg Jodkali und macht dann die Jodreaktion in der gewöhnlichen Weise unter Anwendung von Chloroform, so macht sich darin in kurzer Zeit ein Farbenwechsel bemerkbar, das Violett wird braunrot, gelbrot, um schließlich unter Umwandlung in Schmutziggelb alles Typische zu verlieren.

Das genaue Verfahren zur kolorimetrischen Jodbestimmung ist von Rabourdin¹⁾ angegeben und von Baumann²⁾ in einigen Punkten modifiziert worden. Unter Anlehnung an seine Vorschriften wurde folgendermaßen verfahren:

Die Substanz (in der Regel 4 g der frischen oder 1 g Trockensubstanz) wurde in einem Nickeltigel mit 5 ccm Wasser übergossen und nach Zugabe von 2—3 g Ätznatron vorsichtig erhitzt, bis völlige Verkohlung eingetreten war und keine brennbaren Gase mehr entwichen. Dann wurde die Flamme entfernt und ca. 1—1½ g fein gepulverter Salpeter hinzugefügt, wodurch in wenigen Sekunden die Verbrennung der Kohle bewirkt wird. Die abgekühlte Masse wurde in ca. 50 ccm Wasser gelöst und filtriert, das gut gekühlte Filtrat mit Schwefelsäure (20%ig) angesäuert, mit 10 ccm Chloroform versetzt und in einem graduierten Beobachtungszylinder gut durchgeschüttelt. In einen zweiten, dem ersten völlig gleichen Zylinder wurden 10 ccm Chloroform, 25 ccm Wasser, 10 ccm konzentrierte Glaubersalzlösung und einige Tropfen verdünnte Natriumnitritlösung gebracht und von der Jodkaliumlösung von bekanntem Gehalt (1 : 10000 Wasser) soviel hinzugefügt, bis nach dem Ansäuern und Umschütteln die Intensität der Färbung in beiden Zylindern, die man gegen das durchfallende Licht oder auf eine rein weiße Unterlage stellt, dem Auge gleich erscheint. Bei kleinen Jod-

¹⁾ Liebigs Annal., Bd. LXXVI, S. 375.

²⁾ Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. XXII, S. 3.

mengen pflegte ich 5 ccm Chloroform, bei sehr großen 20 ccm zu nehmen.

Das Verhalten des Sajodins im Organismus habe ich nach folgendem Plan untersucht:

- I. Wird Sajodin vom tierischen Organismus resorbiert?
- II. In welcher Zeit und in welchem Umfange wird Sajodin resorbiert?
- III. In welcher Zeit und in welcher Form wird das Jod des Sajodins ausgeschieden?
- IV. Wird Sajodin im tierischen Organismus aufgespeichert?

I.

Nachdem ich den Harn und fast sämtliche Gewebe mehrerer Schlachtpferde frei von Jod und nur in den Schilddrüsen mit demselben Ergebnisse wie Baumann¹⁾ einen konstanten Gehalt von 0,6 mg Jod auf 1 g Trockensubstanz gefunden hatte, gab ich 6 Pferden je 20 g Sajodin. An einem der nächsten Tage danach fand ich in je 100 g Harn dreier Pferde 0,7, 0,5 und 1,2 mg Jod.

Eine Resorption des Sajodins hatte also bei ihnen bestimmt stattgefunden, ebenso wie bei den 3 anderen Pferden, deren Schilddrüsen einen Jodgehalt von 2,06, 2,51 und 1,89 mg auf 1 g Trockensubstanz zeigten.

II.

Um zu entscheiden, in welcher Zeit und in welchem Umfange Sajodin resorbiert wird, gab ich einem etwa 8 Zentner schweren Pferde am 27. Oktober 1907 nachmittags um 4 Uhr, 2 Stunden nach seinem Mittagsfutter, 100 g Sajodin als Emulsion. Um 4 Uhr 25 Minuten erhielt das Tier eine Injektion von 0,08 g Arecolin. hydrobrom.; um 4 Uhr 30 Minuten einen Aderlaß mittels der Dieckerhoffschen Hohnnadel, aus der 4 Uhr 30 Minuten, 4 Uhr 38, 4 Uhr 50 und 4 Uhr 59 Minuten Blut entnommen wurde.

Der Speichel wurde um 4 Uhr 37 Minuten, 4 Uhr 45, 4 Uhr 58 und um 5 Uhr 16 Minuten aufgefangen. Außerdem wurde der Harn in einem geräumigen Urinauffänger gesammelt, der Kot

¹⁾ Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. XXII, S. 17.

sorgfältig aufbewahrt. Zur Abgrenzung der in Frage kommenden Kotmenge hatte das Pferd eine Stunde vor Aufnahme des Sajodins einen mit 150 g Holzkohle vermengten Kleientrank erhalten.

Das Blut wurde in die 5—6fache Menge Alkohol gegossen und 3 Stunden lang im Schüttelapparat geschüttelt; das Filtrat und der Waschalkohol auf ein geringes Volumen eingedampft und ebenso wie der Speichel nach der Salpeterschmelze kolorimetrisch auf Jod untersucht. Ebenso untersucht wurde der auf dem Filter gebliebene Rückstand des Blutes, nachdem er im Soxlethschen Trockenschrank bei 105° getrocknet war. Auf diese Weise wurden im Blute, und zwar sowohl im Filtrat wie im Rückstande, ferner fast gleichzeitig im Speichel der 3. Entnahme, also nach 53 bzw. 58 Minuten Spuren von Jod gefunden, in den früheren Proben nicht.

Dadurch waren aber nur die Anfänge der Resorption festzustellen, deren Fortschritte waren aus den weiteren Untersuchungen dieser Flüssigkeiten nicht nachzuweisen, denn auch 4, 6, 12, 24 und 36 Stunden nach der Sajodinaufnahme entnommenes Blut ließ nur Spuren von Jod erkennen.

Mehr Anhaltspunkte ergaben die in verschiedenen Versuchen gemachten Harnuntersuchungen.

Es wurden ausgeschieden:

	Gesamtmenge Harn ccm	Davon unter- sucht ccm	Darin gefunden Jod mg	Gesamt- menge Jod mg	In 100 ccm Harn Jod mg
In den ersten 3 Stunden	300	30	1,386	13,86	4,62
In den nächsten 21 Stunden	2700	30	8,393	755,37	27,27
In den ersten 9 Stunden	850	40	6,729	130,241	15,32
In den nächsten 15 Stunden	2000	20	8,701	870,1	43,505
In den zweiten 24 Stunden	1800	20	2,33	209,7	11,65

Diese großen, so kurze Zeit nach der Aufnahme des Präparates im Harn vorhandenen Jodmengen ließen vermuten, daß das Sajodin vom Körper schnell und reichlich aufgenommen worden war. Genaueren Anhalt dafür, in welchem Umfange die Resorption erfolgt war, ergab der Nachweis der Sajodinmenge, welche mit dem Kote unverwertet wieder ausgeschieden wurde.

Von der nach oben abgegrenzten, in 24 Stunden abgesetzten und gut durchgerührten Kotmenge von 2½ kg wurden 125 g abgewogen und mit der mehrfachen Menge Alkohol 24 Stunden lang digeriert. Der filtrierte Alkoholauszug wurde auf ein geringes Volumen eingedampft und nach der Salpeterschmelze auf Jod untersucht; es wurden nur Spuren von Jod gefunden. Der Kot wurde darauf mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit der mehrfachen Menge Äther stundenlang im Schüttelapparat geschüttelt, der Äther im Scheidetrichter abgetrennt, zur Trockene verdampft, der Rückstand in bekannter Weise auf Jod untersucht.

In 125 g Kot fanden sich 4,851 mg Jod, demnach in 2½ kg	97,02 mg
Der Kot der nächsten 24 Stunden enthielt	62,75 »

Es wurden also in den ersten beiden Tagen 159,77 mg Jod ausgeschieden, demnach 0,6 % des im Sajodin eingeführten Jods.

Um das gefundene Ergebnis zu prüfen, wurden 10 g des zweiten Kotes direkt mit Natriumhydrat und Salpeter geschmolzen und auf Jod untersucht.

Nach dem ersten Verfahren berechnen sich für 10 g Kot 1,2551 mg, nach dem zweiten Verfahren wurden in 10 g Kot 1,232 mg Jod gefunden.

Die reichliche Jodausscheidung im Harn, die geringe Jodmenge im Kote ließen daher den wohlberechtigten Schluß zu, daß das Sajodin vom Körper fast völlig resorbiert worden war.

III.

Die im Harn enthaltenen Jodmengen wurden täglich berechnet, in den ersten Tagen nach Untersuchung des gesamten, in 24 Stunden abgesetzten Harnes, vom 4. Tage an unter Zu-

grundelegung des in 12 Stunden abgesetzten Urines. (Das Pferd konnte nicht tagelang stehen, und beim Hinlegen floß der Harn aus dem Behälter).

Es wurden ausgeschieden:

	Gesamtmenge Harn ccm	Gesamtmenge Jod mg
Am 1. Tage	2850	884,78
» 2. »	1800	209,7
» 3. »	2500	208,94
» 4. »	2200	126,66
» 5. »	2700	51,28
» 7. »	2000	23,10
» 9. »	2400	10,16
» 11. »	2400	6,78
» 13. »	—	Spuren
» 15. »	—	»
» 17. »	—	»
» 19. »	—	»

Mehr noch als die Dauer der Jodausscheidung interessierte die Form derselben, konnte man doch erst aus ihr die Veränderungen beurteilen, die das Sajodin im Tierkörper erlebt.

Das Jod konnte als Jodalkali ausgeschieden werden, wie es Winternitz bei seinen Versuchen mit Jodipin fand, es konnte bei dem an Hippursäure so reichen Pferdeharn vielleicht auch an diesen Harnbestandteil gebunden sein, wie es Mosse und Neuberg¹⁾ bei ihren Untersuchungen über den physiologischen Abbau des Jodeiweißes fanden, wenn das auch im vorliegenden Falle wenig wahrscheinlich war. Schließlich mußte man daran denken, daß Jodbehensäure (oder Sajodin) als solche in den Harn übergehen kann.

Als Jodalkali war es leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther, als Jodhippursäure löslich in heißem Wasser, Äther und Alkohol, unlöslich in Benzol, als Sajodin überhaupt

¹⁾ Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. XXXVII, S. 436.

unlöslich und erst als Monojodbehensäure in Alkohol, Äther und Benzol löslich, nachdem es von seinem Calcium befreit war.

Daraufhin wurde folgendermaßen verfahren:

850 ccm Harn mit dem Jodgehalt von 130, 241 mg wurden mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt,¹⁾ filtriert, das Filtrat auf ein geringes Volumen zum dicken Sirup eingedampft und in die mehrfache Menge Alkohol gegossen. Nach einigem Stehen wurde abfiltriert, der Alkoholauszug stark eingedampft und mit verdünnter Schwefelsäure versetzt. Die sich hierbei absetzende Hippursäure wurde auf dem Filter gesammelt, gewaschen und getrocknet und auf Jodgehalt untersucht: es fanden sich keine Spuren darin. Das Filtrat wurde im Scheidetrichter 3 mal mit Äther durchgeschüttelt, der Äther von der wässrigen Flüssigkeit abgeschieden und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde einmal mit wenig Äther aufgenommen, filtriert, wiederum zur Trockene verdampft, mit wenig Benzol gelöst, filtriert und verdunsten gelassen. Bei der Untersuchung desselben fand sich keine Spur von Jod. Der beim Verdampfen des Benzols bleibende Rückstand ergab sich nach seinen Löslichkeitsverhältnissen und seinem Schmelzpunkte (121°) als Benzoesäure. Da der Schmelzpunkt der Behensäure bei 76° liegt, war von dieser nichts vorhanden.

In einem zweiten Versuche wurden zum Nachweise von Jodiden 50 ccm Harn mit dem Jodgehalt von 21,753 mg filtriert, mit Salpetersäure angesäuert und mit Silbernitrat im Überschuß versetzt. Nach 24stündigem Stehen wurde der Silberniederschlag abfiltriert, gut ausgewaschen, der Rückstand auf dem Filter mit Alkohol und Äther getrocknet, sodann mit dem mehrfachen Volumen eines Gemisches von 8 Teilen Natriumkaliumcarbonat mit 1 Teil Salpetermischung verrieben und im Porzellantigel geschmolzen. Unter Reduktion des Silberchlorides bzw. Jodides zu metallischem Silber gehen Chlor und Jod in die betreffenden Alkaliverbindungen über.

In der Lösung der Schmelze wurde das Jod kolorimetrisch bestimmt. Man fand in der dem Harn von 50 ccm entsprechenden Schmelze 17,78 mg Jod, der Gesamtjodgehalt betrug 21,753 mg,

¹⁾ Der Wasserzusatz diente zur Erleichterung der Filtration, da ich bei früheren Arbeiten gesehen hatte, daß Pferdeharn sehr schwer filtriert.

mithin war der überaus größere Teil trotz der großen Jodausscheidung in der Form eines Jodalkalis im Harn enthalten, das Sajodin war also im Körper gespalten; dabei ist zu bemerken, daß dieser Versuch nicht ganz streng quantitativ durchgeführt ist, in Wirklichkeit war wohl die Quantität des organischen Jods noch etwas geringer.

Im Darm waren diese Spaltungsvorgänge nicht nachweisbar, der Alkoholauszug enthielt so wenig Jod, daß sich über die Form desselben nichts Bestimmtes sagen ließ. Das meiste Jod war noch in Form des gereichten Präparates vorhanden und erst nach Umwandlung in die Jodbehensäure in Lösung gebracht worden.

IV.

Die noch zwei Wochen nach der Jodaufnahme im Harn nachweisbare Jodausscheidung ließ vermuten, daß sich nach der Einführung von Sajodin Jodverbindungen in dem Körper des Tieres aufspeichern. Diesbezügliche Untersuchungen hatten folgendes Ergebnis:

Von den meisten Organen und Geweben eines etwa 8 Zentner schweren Pferdes, welches 3 Tage vor dem Schlachten 120 g Sajodin erhalten hatte, wurden bestimmte Teile entnommen und abgewogen. Dann wurden diese gründlich zerhackt und in der mehrfachen Menge Alkohol 14 Tage aufbewahrt. Sodann wurden sie und der Alkoholauszug getrennt, mittels Natriumhydrat und Salpeter auf Jod untersucht, der Alkoholauszug wiederum nach Verdampfen bis auf ein kleines Volumen. Es fand sich kein Jod: im verlängerten Mark, im Großhirn, Kleinhirn und in der Hypophyse des Gehirns. Spuren von Jod wurden gefunden: im Blute, in der Leber, der Niere, Muskulatur, Herzmuskulatur, in der Lunge und den abgeschorenen Haaren,¹⁾ während ausgekämmte Haare kein Jod enthielten.

Bestimmbare Jodmengen wurden nachgewiesen: in der Milz, dem Knochenmark und dem Fettgewebe, sowie im Alkoholauszuge und in der Trockensubstanz der Schilddrüsen. Der Alkoholauszug des Knochenmarkes und des Fettgewebes hatte keinen Jodgehalt. Es fanden sich:

¹⁾ Howald, Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. XXIII, S. 223.

In 6 g Milz	0,12 mg Jod
d. h. in der ganzen $\frac{3}{4}$ kg wiegenden Milz .	15 » »
In 6,12 mg Knochenmark waren	0,57 » »
d. h. in 1 kg	94,77 » »
In 3,5 g Fettgewebe waren	0,46 » »
d. h. in 1 kg	131,34 » »

Der Alkoholauszug der Schilddrüse enthielt 0,42 mg, 1,8516 g Trockensubstanz 4,5 mg, die gesamte 5,234 g im trockenen Zustande wiegende Drüse zugleich mit der Jodmenge des Alkoholauszuges 12,76 mg Jod, d. h. das 3—4fache des Jodgehaltes, den man nach ihrem Gewichte und dem durchschnittlichen Jodgehalte der Schilddrüsen erwarten konnte.

Fassen wir also noch einmal die Resultate über das Verhalten des Sajodins im Organismus zusammen, so ergibt sich folgendes:

Ein kleiner Teil des Sajodins wird unverändert als Calciumsalz der Monojodbehensäure mit dem Kot wieder ausgeschieden, der Hauptteil wird resorbiert, im Körper und zwar besonders im Knochenmark, im Fettgewebe und der Schilddrüse aufgespeichert, dem Blute allmählich wieder zugeführt und nach erfolgter Spaltung im Harn als Jodalkali ausgeschieden. Ob auch im Darne bereits eine Spaltung im geringen Umfange stattfindet, muß unentschieden bleiben.

Das Sajodin hat jedenfalls alle die Vorzüge, die man am Jodipin schätzt, es bringt nach meinen Beobachtungen auch nach längerem Gebrauche keine Allgemeinstörungen hervor und wird im Kleientrank lange Zeit ohne Widerwillen genommen.

Nachtrag bei der Korrektur:

Erst nach Abschluß meiner Arbeit ist es zu meiner Kenntnis gelangt, daß Abderhalden¹⁾ das Verhalten des Sajodins im Organismus bereits (an Hunden) untersucht hat und zu ähnlichen Resultaten gelangt ist wie ich. Die Publikation von Abderhalden konnte leider nicht mehr benutzt werden.

¹⁾ Zeitschrift f. exper. Pathologie und Therapie, Bd. IV, S. 716.

Lebenslauf.

Georg Basch, bin geboren am 12. September 1873, zu Wollstein, Provinz Posen. Dasselbst besuchte ich die höhere Knabenschule bis 1886, sodann das Kgl. Friedrich-Wilhelms-Gymnasium in Posen bis 1892, um mich darauf an der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin dem Studium der Veterinär-Medizin zu widmen. Die naturwissenschaftliche Prüfung bestand ich im Juli 1894, die Fachprüfung im August 1896 und praktiziere nach Ableistung meiner Militärpflicht in Berlin. Der Aufenthalt hierselbst gab mir willkommene Gelegenheit, mich in philosophischen und naturwissenschaftlichen Fächern, besonders auf dem Gebiete der physiologischen Chemie fortzubilden.







