

313. Über die Speicherung des Broms in einigen innersecretorischen Drüsen nach Zufuhr von Dibromtyrosin

von I. Antener und I. Abelin.

(13. X. 49.)

Innerhalb der 7ten Reihe des periodischen Systems gibt es mehrere Elemente, welche an verschiedenen Lebensvorgängen lebhaften Anteil nehmen. Die ausschlaggebende Rolle des Chlors für die Bereitung der Magensalzsäure, für den osmotischen Druck und den Wassergehalt des Blutes und der Gewebe ist seit langem bekannt. Seit der Entdeckung des Jods in der Schilddrüse durch *Baumann* im Jahre 1896 ist dessen Stellung als Bioregulator der energetischen und morphogenetischen Vorgänge sichergestellt. Die Zusammenhänge des Fluors mit der Zahnstruktur und der Widerstandsfähigkeit der Zähne werden jetzt lebhaft diskutiert. Das Mangan erweist sich neben dem Eisen als ein wichtiger Bestandteil einiger Fermente und wird immer mehr zu therapeutischen Zwecken herangezogen.

Die Bedeutung bromhaltiger Verbindungen für die Tätigkeit des Nervensystems wurde frühzeitig erkannt. Aber auch abgesehen von dessen therapeutischer Anwendung darf das Brom zu den biogenen Spurenelementen gezählt werden. Dessen Vorkommen ist nicht nur beim Menschen, sondern auch beim Tier und bei der Pflanze nachweisbar. Relativ erhebliche Mengen von Brom nehmen wir mit dem Kochsalz auf. Nach neueren Untersuchungen von *Ford* und Mitarbeitern¹⁾ schwankt der Bromgehalt des Kochsalzes zwischen 54 und 124 Teilen pro Million. Durch die Verwendung bromhaltiger Substanzen in der Nahrungsmittelindustrie gelangen neuerdings ansehnliche Mengen von Brom in den menschlichen Organismus. Es fallen in Betracht: a) der Zusatz von Kaliumbromat zum Mehle, b) die Behandlung von Früchten, Gemüsearten, Getreidearten, Fetten u. a. mit Methylbromid, c) der Zusatz von Monobromessigsäure, Glykollbromhydrin u. a. zum Wein und zu Fruchtsäften zwecks besserer Konservierung derselben. (*Chelle* und *Vitte* (1936); *Florentin* und *Munch* (1936); *Reith* (1940), v. *Fellenberg* (1944)²⁾). d) Auf dem Wege über die bromhaltigen Meerespflanzen und Meerestiere gelangen dauernd gewisse Mengen von Brom in den Körper von Mensch und

¹⁾ *W. P. Ford, D. W. Kenn-Jones, A. M. Maiden* und *R. C. Spalding*, *J. Soc. Chem. Ind.* **59**, 177 (1940); *Analyst* **1940**, 617.

²⁾ Zit. nach *G. W. Monier-Williams*, *Trace Elements in Food*, Chapman and Hall Ltd., London 1949.

Haustier. Das Blut von Mensch und Tier enthält physiologischerweise geringe Mengen von Brom. Die Angabe von *Zondek* und *Bier*¹⁾ über eine Verarmung des Blutes an Brom bei gewissen Geisteskrankheiten hat sich nicht bestätigen lassen (*Leipert* und *Watzlawek*²⁾, *Quastel* und *Yates*³⁾, *Dixon*⁴⁾, *Fleischhacker* und *Scheiderer*⁵⁾ u. a.

Der dauernden Aufnahme entspricht die dauernde Ausscheidung des Broms sowie dessen Ablagerung in verschiedenen Körperorganen. Nach *Labat*, *Damiens* und *Blaignan*, *Bernhardt* und *Ucko*, *Tanino*, *Baumann*, *Sprinson* und *Marine*⁶⁾ bildet das Brom einen regelmässigen Bestandteil des Schilddrüsengewebes, *Pribram* und *Pollat*⁷⁾ haben allerdings mit älteren Methoden kein Brom in der Thyreoidea finden können. Mit Hilfe der Eosinmethode (Überführung von Fluorescein in Eosin) haben *Bernhardt* und *Ucko* Brom in fast allen Organen des Hundes, speziell in der Aorta, in den Nebennieren und in der Hypophyse nachweisen können. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte *Dixon* bei Anwendung zuverlässiger Verfahren der Brombestimmung. In welcher Bindung das Brom in den Geweben verankert ist, bleibt noch unangeklärt. Da phenolartige Substanzen vom Typus des Tyrosins sich sehr leicht jodieren lassen, ist das physiologisch vorkommende Jod meist an Eiweiss gebunden. Möglicherweise liegt das Brom hier in Gestalt von Dibromtyrosin vor. Auf jeden Fall hat *Mörner*⁸⁾ aus dem Skelett der Korallen neben Dijod- auch Dibromtyrosin isolieren können. Eine Bromanlagerung an ungesättigte Fettsäuren oder an das Molekül des Indols ist ebenfalls denkbar. So bilden z. B. die Mollusken *Purpura operata* ein 6–6'-Dibromindigotin (*Friedländer*)⁹⁾. Doch dürften die auf diese Art gebundenen Brommengen nur gering sein.

In den letzten Jahrzehnten erweckte das Dibromtyrosin wegen seiner nahen konstitutiven Beziehungen zum Thyroxin und zum Dijodtyrosin therapeutisches Interesse. Es tritt in gewissem Ausmass als Antagonist des Schilddrüsenhormons auf und hat sich bei

¹⁾ *H. Zondek* und *A. Bier*, *Klin. Wschr.* **11**, 633 (1932).

²⁾ *Th. Leipert* und *O. Watzlawek*, *Biochem. Z.* **280**, 434 (1935).

³⁾ *H. I. Quastel* und *E. D. Yates*, *Biochem. J.* **28**, 1530 (1934).

⁴⁾ *T. F. Dixon*, *Biochem. J.* **28**, 48 (1932).

⁵⁾ *Fleischhacker* und *Scheiderer*, *Klin. Wschr.* **11**, 1550 (1932); *Monatsschr. Psychiat.* **84**, 348 (1933).

⁶⁾ *I. A. Labat*, *C. r.* **156**, 255 (1913); *Damiens* und *Blaignan*, *C. r.* **194**, 2077 (1932); *H. Bernhardt* und *H. Ucko*, *Biochem. Z.* **155**, 174 (1924), daselbst ältere Literatur; **170**, 459 (1926); *F. Tanino*, *Biochem. Z.* **241**, 392 (1931); *E. I. Baumann*, *D. B. Sprinson* und *D. Marine*, *Endocrinology* **28**, 793 (1941).

⁷⁾ *E. Pribram*, *Z. physiol. Ch.* **49**, 457 (1906); *A. Pollat*, *Z. physiol. Ch.* **108**, 158 (1919/20).

⁸⁾ *C. Th. Mörner*, *Z. physiol. Ch.* **51**, 33 (1907); **88**, 138 (1913).

⁹⁾ *P. Friedländer*, *B.* **55**, 1655 (1922).

der Bekämpfung der experimentellen Hyperthyreose bewährt¹⁾. Über dessen günstige Wirkung auf den Verlauf der Basedow-erkrankung liegen ebenfalls einige Mitteilungen vor. (Vgl. *Belcourt*²⁾, *Milcu* und *Gitis*³⁾.) Zwecks näherer Analyse der Dibromtyrosinwirkung verfolgten wir das Schicksal dieses Präparates im tierischen Organismus. An normalen sowie an mit Schilddrüsensubstanz bzw. mit Methylthiourazil vorbehandelten Ratten wurde die Ablagerung des Broms in verschiedenen Organen studiert. In einigen Versuchen haben wir auch die Ausscheidung des Broms durch den Harn bestimmt.

Methodik.

Bei der Verfolgung des Schicksals des Dibromtyrosins im Tierkörper galt es vorerst, brauchbare Methoden zur gleichzeitigen Bestimmung von Brom und Jod in den Organen auszuarbeiten. Bei dem geringen Gewicht der innersekretorischen Drüsen der Ratte kamen natürlich nur Mikromethoden in Frage.

A. Bestimmung von Brom in Rattenorganen.

Wir wählten dafür die Methode von *Leipert*⁴⁾, welche auf folgendem Prinzip beruht: Oxydation des Bromions zu freiem Brom mittels Chromschwefelsäure und Silbersulfat als Katalysator; Auffangen des Broms in Natronlauge und Oxydation mit Hypochlorit zu Bromat; Zerstörung des Hypochlorit-Überschusses mit Natriumformiat; nach Kaliumjodidzusatz wird das entstandene Jod mit 0,005-n. Thiosulfatlösung und Stärke als Indikator titriert. Der Vorteil der Methode besteht darin, dass man Brom neben beliebigen Mengen von Jod bestimmen kann, denn dieses wird durch die Chromsäure zu nichtflüchtigem Jodat oxydiert. *Leipert* führte die Bestimmung in einem von ihm konstruierten Apparate durch, welcher uns ebenfalls zur Verfügung stand. *Leipert* u. a. hatten diese Methode mit gutem Erfolg zur Bestimmung von Brom in Harn, Blut und Milch angewandt. Für uns gestaltete sich das Problem insofern etwas anders, als wir die Brombestimmung in Organen vornahmen, was ein vorheriges Auflösen derselben erforderte. Dies geschah durch Erwärmen in normaler Natronlauge. Nun ist jedoch darauf zu achten, dass auch die reinste Natronlauge noch immer Spuren von Brom enthält. Zur Lösung der Organe muss also die kleinstmögliche Menge Natronlauge angewendet werden. Bei unsern Versuchen genügten 0,5 cm³ n. Natronlauge für Schilddrüse, Hypophyse, Ovarien (bis zu Einwaagen von 300 mg bei Schilddrüsen, 200 mg bei Hypophysen, 500 mg bei Ovarien). Zur Auflösung von 1 g Hirn war 1 cm³ Natronlauge nötig.

1 cm³ Blut wurde mit der gleichen Menge Wasser hämolysiert. Die Proben wurden sofort eingefroren und kurz vor der Bestimmung ohne Erwärmen aufgetaut. Ein Natronlauge-Zusatz ist hier zu vermeiden, da das Alkali eine Koagulation der Eiweiss-Stoffe bewirkt.

Bei jeder Bestimmungsreihe wurde ein Blindwert durchgeführt und dieser in Abzug gebracht. Zuerst wurde die Methode mit Dibromtyrosin ausprobiert. Wir nahmen 100 γ Dibromtyrosin = 47,1 γ Brom und fanden bei der Analyse: a) 45,3 γ , b) 46,2 γ , c) 46,8 γ ; Mittelwert: 46,1 γ Br. Die Methode liefert befriedigende Resultate.

¹⁾ *I. Abelin*, Klin. Wschr. **10**, 2201 (1931); Helv. med. acta **1**, 377 (1931); Biochem. Z. **233**, 483 (1931); **257**, 213 (1933); *I. Abelin* und *C. I. Parhon*, Klin. Wschr. **11**, 1455 (1932); **12**, 1167 (1933).

²⁾ *E. Belcourt*, Arch. Intern. méd. expér. **12**, 197 (1937).

³⁾ *M. Milcu* und *M. Gitis*, Wiener med. Wschr. **1942**, 811.

⁴⁾ *Th. Leipert* und *O. Watzlawek*, Z. physiol. Ch. **226**, 108 (1934).

B. Bestimmung von Jod in Rattenorganen.

Wir wählten die Methode von *Kendall*¹⁾, weil wir mit dieser schon einige Erfahrung besitzen. Wir haben sie für unsere Zwecke in entsprechender Weise abgeändert.

Prinzip der Methode: Aufschluss der organischen Substanz mit Alkalihydroxyd, Oxydation des Jodions mit Bromwasser zu Jodat. Darauf Zusatz von Kaliumjodid und Titration des ausgeschiedenen Jods mit 0,001-n. Thiosulfatlösung und Stärke als Indikator. Einer Empfehlung von *Kolthoff*²⁾ folgend, setzten wir der Analyse Borsäure zu und konnten dabei das Jod in Gegenwart von Brom selbst bei einem gegenseitigen Verhältnis von J:Br wie 1:1000 bestimmen.

Tabelle 1.

Quantitative Bestimmung des Jods in Gegenwart wechselnder Mengen von Brom.

Verhältnis von J zu Br	Jod gefunden γ	Jod berechnet γ
1:0	22,0; 21,7	22,5
1:1	21,2	22,5
1:10	21,0	22,5
1:100	20,5	22,5
1:500	20,2	22,5
1:1000	19,9	22,5

Ausführung der Bestimmung.

Ca. 200—300 mg frischer Schilddrüsen (Hypophysen, Ovarien) wurden in einen kleinen Nickeltiegel gebracht, welcher sich in einem grösseren Tiegel befand, auf dessen Boden ca. 1—1,5 cm Sand geschichtet wurde. Bei dieser Arbeitsweise sind keine Jodverluste zu befürchten. Bei einer Einwaage bis zu 300 mg wurde nun 1 g festes Natriumhydroxyd zugegeben und schwach erwärmt. Sobald sich eine Schmelze gebildet hatte, wurde stärker erwärmt. Bei diesen kleinen Organmengen war sogar ein Nitratzusatz überflüssig. (Erweist sich ein solcher als notwendig, so soll er nicht mehr als 5—20 mg betragen.) Nach dem Weisswerden der Schmelze wurde der erkaltete Tiegel in ein Becherglas gebracht und die Schmelze durch leichtes Erwärmen gelöst. Die Lösung wurde in einen Erlenmeyerkolben filtriert, mit Wasser auf ca. 100 cm³ aufgefüllt und 50 mg Natriumhydrogensulfid zugegeben. Nach Zugabe von einem Tropfen Methylorange und 1 g Borsäure wurde die Lösung mit 85-proz. reduzierter Phosphorsäure neutralisiert. Wir fügten alsdann mit der Pipette tropfenweise frisch hergestelltes Bromwasser bis zur schwachen Gelbfärbung zu, kochten das überschüssige Brom fort und dampften die Lösung bis auf ein Volumen von ca. 50 cm³ ein. Nach dem Erkalten setzten wir zur absolut farblosen Lösung 100 mg Kaliumjodid und 1 cm³ 85-proz. Phosphorsäure zu. Wir ergänzten die Lösung mit ausgekochtem Wasser auf 80 cm³, setzten einige Tropfen frisch hergestellter Stärkelösung zu und titrierten vorsichtig mit 0,001-n. Thiosulfatlösung. Der Umschlag ist bei diesem Arbeiten scharf. In gleicher Weise wurde der Titer der 0,001-n. Thiosulfatlösung hergestellt. Die erhaltenen Resultate sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

¹⁾ *J. Kendall*, Am. Soc. **34**, 894 (1912); J. Biol. Chem. **19**, 251 (1914); **43**, 149 (1920). Siehe auch *Kelly* und *Husband*, Biochem. J. **18**, 951 (1924).

²⁾ *Kolthoff*, Die Massanalyse, 2. Auflage, S. 393 (1931).

a) Brom- und Jodgehalt einiger Organe von Ratten nach Zufuhr von Dibromthyrosin.

Obwohl das Brom normalerweise in grösseren Mengen menschlicher und tierischer Schilddrüsen leicht nachweisbar ist, liess sich dasselbe in der Einzelschilddrüse von normalen, d. h. nicht mit bromhaltigen Substanzen vorbehandelten Ratten nicht auffinden. Es wurden daher die Schilddrüsen von 16 männlichen Ratten gemeinsam analysiert. Das Frischgewicht betrug 169,6 mg; darin liess sich der Jodgehalt sehr gut ermitteln, die Prüfung auf Brom fiel negativ aus. Dagegen kommt es nach Darreichung von Dibromtyrosin zu einer Anhäufung von Brom in der Thyreoidea. Wir haben die Versuchsanordnung variiert und sowohl grössere wie relativ kleinere Mengen des Präparates während kürzerer oder längerer Zeit verfüttert. Die von der Thyreoidea, der Hypophyse und den Ovarien zurückgehaltenen Brommengen gingen weder der Höhe noch der Dauer der Dibromtyrosinzufuhr parallel. Wir gewannen den Eindruck, dass eine kurzdauernde Behandlung mit geringen Quantitäten Dibromtyrosin die höchsten Bromwerte in den Organen ergaben. So fanden wir in der Schilddrüse 28,4 mg% Brom nach 5tägiger Behandlung mit insgesamt 120 mg Dibromtyrosin, während eine 14tägige Zufuhr von zusammen 280 mg einen Bromgehalt der Thyreoidea von 12,5 mg% zeigte. Zum Teil ähnliche Beziehungen bestanden bei der Hypophyse. Eine 5tägige Zufuhr von insgesamt 25 mg Dibromtyrosin ergab eine Ablagerung von 4,3 mg%, eine solche von 440 mg innerhalb von 22 Tagen von 8,5 mg% Brom. Die in den Ovarien verankerten bzw. die im Blute kreisenden Brommengen verhielten sich ähnlich. Während einer längerdauernden Bromzufuhr muss natürlich sowohl mit der beschränkten Aufnahmefähigkeit der Organe für das Halogen sowie mit der vermehrten Ausscheidung des Br gerechnet werden. Dieses muss die Ablagerung in den Organen beeinflussen.

Trotz des starken Übermasses ist das Brom des Dibromtyrosins nicht in der Lage, das Jod aus seinen Ablagerungsstellen in der Schilddrüse, z. T. auch in der Hypophyse und im Ovarium zu verdrängen. Die Schilddrüse enthielt selbst bei 20tägiger Eingabe von Dibromtyrosin 12,5 mg% Jod gegenüber einem durchschnittlichen Normalwert von 20–25 mg% (auf Frischgewicht berechnet). Die Hypophyse wies dabei einen Jodgehalt von 2,9–4,9 mg%, und die Ovarien enthielten 0,49–0,66 mg% Jod (siehe Tabelle 2).

b) Zum Vergleich führten wir einen 15 Tage dauernden Versuch mit dem bedeutend leichter resorbierbaren Bromnatrium durch. Die Schilddrüse und Hypophyse behielten nicht viel mehr Brom als bei der Eingabe von Dibromtyrosin, dagegen war der Bromgehalt der Ovarien und des Blutes beträchtlich höher, in den Ovarien etwa um das 3–5, im Blut um das 2–3fache (siehe Tabelle 3).

Tabelle 2.

Brom- und Jodgehalt einzelner innersekretorischer Organe und des Blutes von Ratten nach Verfütterung verschiedener Mengen von Dibromtyrosin (DiBT). Daneben Kontrollversuche mit unbehandelten Ratten.

Nr. des Versuches	Anzahl und Geschlecht der Tiere	Dauer der Behandlung in Tagen	Tägliche Menge von DiBT in mg	Insgesamt erhaltet jedes Tier in mg DiBT	Bromgehalt in mg%				Jodgehalt in mg%			Durchschnittliches Frischgewicht in mg		
					Schilddrüse	Hypophyse	Ovarien	Blut	Schilddrüse	Hypophyse	Ovarien	Schilddrüse	Hypophyse	
1	5 ♂ ♀	10	10—20	120	28,4	—	—	—	—	—	—	—	10,8	—
2	6 ♂ ♀	11	50	550	17,6	—	—	—	—	—	—	—	15,7	—
3 *)	6 ♂ *)	11	50	550	12,0	—	—	—	—	—	—	—	51,6	—
4	15 ♀	5	5	25	21,6	4,3	0,98	—	19,6	4,9	0,66	—	18,1	8,92
5	15 ♀	10	5	50	14,3	17,3	6,7	9,98	12,2	2,9	0,49	—	18,06	11,25
9	5 ♂	22	20	440	23	8,5	—	12,35	—	—	—	—	23,1	7,8
10	19 ♀	14	20	280	12,5	13,4	4,6	8,49	12,5	—	—	—	27,6	11,3
14	16 ♂	0	0	0	kein	—	—	—	—	kein	—	—	8,8	4,7

(Kontrolle, keine Behandlung)

*) Meerschweinchen.

Tabelle 3.

Bromgehalt einzelner innersekretorischer Organe und des Blutes von Ratten nach peroraler Zufuhr von Bromnatrium.

N des Versuches	Anzahl und Geschlecht der Tiere	Dauer der Behandlung mit NaBr in Tagen	Tägliche Menge von dargebreitem NaBr in mg	Insgesamt erhaltet jedes Tier NaBr in mg	Bromgehalt in mg%			Durchschnittliches Frischgewicht in mg		
					Schilddrüse	Hypophyse	Ovarien	Blut	Schilddrüse	Hypophyse
6	9 ♀	15	5	75	26,9	9	21,9	24,45	14,6	6,6

c) Bromgehalt einiger Organe von Ratten nach vorheriger Zufuhr von Methylthiouracil und darauffolgender Behandlung mit Dibromtyrosin.

Methylthiouracil bewirkt eine Hemmung der Tyroxinsynthese und eine Verarmung der Schilddrüse an Jod mit den begleitenden histologischen Veränderungen. Wir wollten feststellen, ob eine auf diese Weise an Jod verarmte Schilddrüse das Brom des Dibromtyrosins besser speichert als unter üblichen Bedingungen. Diese Voraussetzung hat sich in bezug auf die Thyreoidea nicht erfüllt. Die Hypophyse dagegen nahm nach der Methylthiouracilbehandlung mehr Brom als normal auf. Der Versuch verlief so, dass die Ratten zuerst während 14 Tagen täglich Methylthiouracil per os erhielten. Darauf folgte eine 14tägige Behandlung mit täglich 5 mg Dibromtyrosin, aber ohne Methylthiouracilbeigabe. Der Versuch wurde zweimal mit gut übereinstimmendem Ergebnis durchgeführt. In der Thyreoidea wurde dabei ein Bromgehalt von 14,8 und 19,2 mg% gefunden. Vergleichbare Werte wurden auch bei blosser Zufuhr von Dibromtyrosin festgestellt (14,3 und 21,6 mg%). Die Gesamthypophyse erwies sich als sehr bromreich: 33,6 und 39,4 mg% gegenüber: 4,3; 8,5; 13,4 und 17,3 mg% bei alleiniger Behandlung mit Dibromtyrosin. Die selektive Anhäufung des Broms in der Hypophyse erkennt man aus dem Vergleich mit dem Bromgehalt der übrigen Teile des Gehirns, wo nur 2,4 und 3,2 mg% Brom nachweisbar waren.

Unter dem Einfluss des Dibromtyrosins nimmt das Frischgewicht der Hypophyse zu. Methylthiouracil verhinderte diese Massenzunahme des Organs: in den Versuchsserien VII und VIII wogen die Hypophysen 4,2 und 5,5 mg gegenüber den deutlich höheren Zahlen der Versuchsserien mit Dibromtyrosin (Minimalgewicht 7,8 mg, Maximalgewicht 11,3 mg) (siehe Tabelle 4).

d) Jod- und Bromgehalt der Schilddrüse und Hypophyse nach Zufuhr von Schilddrüsentabletten und darauffolgender Behandlung mit Dibromtyrosin.

44 männliche Ratten wurden zuerst während 10 Tagen mit Schilddrüsentabletten und unmittelbar darauf während 10 Tagen mit Dibromtyrosin behandelt. Es sollte damit geprüft werden, ob die erkrankte Schilddrüse und die überbeanspruchte Hypophyse in der Lage sind, Brom aufzunehmen und in welcher Menge. Der Versuch zeigte erstens eine sehr starke Anhäufung von Jod in der Schilddrüse: an Stelle von normalerweise etwa 20—25 mg% fanden sich hier 62 und 67,7 mg% Jod, d. h. etwa dreifach erhöhte Mengen. Trotzdem nahm das Schilddrüsengewebe Brom auf, wenn auch weniger als normal (9,8 und 12,3 mg%). Die Hypophyse speicherte etwas mehr Brom als sonst. Es ergab sich, dass das Brom auch unter diesen Umständen Zutritt zu den innersekretorischen Organen fand (siehe Tabelle 5).

Tabelle 4.

Bromgehalt einzelner innersekretorischer Organe und des Blutes nach peroraler Behandlung der Ratten, zuerst mit 4-Methyl-thiouracil und dann mit Dibromtyrosin.

Nr. des Versuches	Anzahl der Tiere	Dauer der Behandlung in Tagen		Täglich gefütterte Menge in mg		Insgesamt verfüttert in mg		Bromgehalt in mg%				Durchschnittliches Frischgewicht in mg	
		mit Methyl-thiouracil	mit DiBT	Methyl-thiouracil	DiBT	Methyl-thiouracil	DiBT	Schilddrüse	Hypophyse	Gesamthirn	Blut	Schilddrüse	Hypophyse
7	8 ♂	14	14	5	5	70	70	19,2	33,6	3,15	5,05	21,3	4,2
8	8 ♂	14	14	5	5	70	70	14,8	39,4	2,4	3,5	26,5	5,5

Tabelle 3.

Versuche mit Verfütterung von Schilddrüsen-tabletten und darauffolgender Behandlung mit Dibromtyrosin. Die Tiere erhielten während der ersten 10 Tage nur Schilddrüsen-tabletten *Burroughs Wellcome*, während der darauffolgenden 10 Tage nur Dibromtyrosin.

Nr. des Versuches	Anzahl und Geschlecht der Tiere	Dauer der Behandlung in Tagen		Täglich gefütterte Menge in mg		Insgesamt verfüttert in mg		Bromgehalt in mg%				Durchschnittliches Frischgewicht in mg	
		m. Schilddrüsen-tabletten	mit DiBT	Schilddrüsen-substanz	DiBT	Schilddrüsen-substanz	DiBT	Schilddrüse	Hypophyse	Blut	Jodgehalt in mg%	Schilddrüse	Hypophyse
11	22 ♂	10	10	324	20	3240	200	9,8	9,7	8,38	67,7	15,0	5,9
12	22 ♀	10	10	324	20	3240	200	12,3	17,8	4,83	62,0	15,2	8,0

e) Jodgehalt der Schilddrüse und der Hypophyse nach Zufuhr von Thyreoidea-Tabletten.

Im vorangehenden Versuch mit der Darreichung von Thyreoidea-Tabletten und Dibromtyrosin ist das starke Anwachsen des Jodgehaltes der Schilddrüse beachtenswert (vgl. Tabelle 4). Zur Abklärung der Frage, ob die Zufuhr von Dibromtyrosin daran mitbeteiligt war, wiederholten wir den Versuch derart, dass wir die Ratten während 10 Tagen mit Schilddrüsentabletten fütterten, töteten aber die Tiere erst 10 Tage nach Abschluss der Thyreoideamedikation. Wie Tabelle 5 zeigt, bleibt der Jodgehalt der Schilddrüse auch unter diesen Umständen hoch, etwa dreifach erhöht. Man kann diese Tatsache als Ausdruck einer zweckmässigen Anpassung deuten. Der Körper der Ratten hat während der vorhergehenden 10 Tage bei dauernder Zufuhr von Thyreoidea-Substanz unter einem unabwhehrbaren Überschuss an Schilddrüsenhormon gelitten. Während der darauffolgenden Erholungsperiode erscheint es zweckmässiger, das in der Schilddrüse aufgestapelte Hormon nicht sofort entleeren zu lassen, sondern dort zu behalten, um es erst allmählich in die Zirkulation zu bringen. Da die Schilddrüse unter der Kontrolle des Hypophysenvorderlappens steht, darf diese Anpassung als von dort ausgehend betrachtet werden. Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, dass die Hypophyse selbst sich während der gleichen 10tägigen Periode ihres aufgespeicherten Jods wieder entledigt hat. Sie besass am Schlusse der Schilddrüsenbehandlung 6,1 mg Jod, 10 Tage darauf war sie jodfrei (vgl. die Versuche 13a und 13b). Die Anhäufung grösserer Jodmengen scheint mit der normalen Funktion der Hypophyse nicht gut verträglich zu sein.

Tabelle 6.

Versuche mit alleiniger Verfütterung von getrockneter Schilddrüse an Ratten, nebst Kontrollen bei normaler Ernährung. Zusammensetzung der Diät 66: 30 g getrocknetes Schwarzbrot, 20 g Hafer, 20 g Mais, 20 g Hirse, 14 g Vollmilchpulver, 1 g Kochsalz. Daneben rohes und gekochtes Gemüse.

Nr. des Versuches	Zahl und Geschlecht der Tiere	Dauer des Versuches in Tagen	Art der Behandlung	Jodgehalt in mg%		Durchschnittliches Frischgewicht in mg	
				Schilddrüse	Hypophyse	Schilddrüse	Hypophyse
13	12 ♂ ♀	10	keine, nur Diät 66	20,6	nicht bestimmbar	12,1	
13a	12 ♂ ♀	10	Täglich 1 Schilddrüsentablette + Diät 66	57,7	6,1	8,3	6,6
13b	12 ♂ ♀	10 + 10	Zuerst während 10 T. tägl. 1 Schilddrüsentablette. Darauf während 10 T. nur Diät 66	63,1	nicht bestimmbar	11,2	4,7

f) Erwähnenswert sind die Gewichtsveränderungen der Schilddrüse und der Hypophyse unter dem Einfluss der hier durchgeführten experimentellen Eingriffe. Als normales durchschnittliches Frischgewicht der Rattenschilddrüse dürfen wir etwa 10–12 mg, dasjenige der Rattenhypophyse etwa 5–6 mg gelten. Dibromtyrosinzufuhr verdoppelt bis verdreifacht diese Werte bei der Schilddrüse und erhöht dieselben um etwa das zweifache bei der Hypophyse. Schilddrüsenfütterung setzte das Gewicht der Thyreoidea deutlich herunter, liess aber das Gewicht der Hypophyse unverändert.

Tabelle 7.

Durchschnittliches Gewicht der Schilddrüse und der Hypophyse bei verschiedener Behandlung der Tiere.

Versuchs- serie	Anzahl der Versuchstiere	Art der Behandlung	Durchschnittliches Frischgewicht in mg	
			Schil- drüse	Hypo- physe
1	5	Dibromtyrosin	10,8	—
2	6	Dibromtyrosin	15,7	—
3	6*)	Dibromtyrosin	(51,6)*	—
4	15	Dibromtyrosin	18,1	8,92
5	15	Dibromtyrosin	18,06	11,25
9	5	Dibromtyrosin	23,1	7,8
10	19	Dibromtyrosin	27,6	11,3
6	9	NaBr	14,6	6,6
7	8	Zuerst mit 4-Methylthiouracil, dann mit Dibromtyrosin	21,3	4,2
8	8	Zuerst mit 4-Methylthiouracil, dann mit Dibromtyrosin	26,1	5,5
11	22	Zuerst mit Schilddrüsentabletten, dann mit Dibromtyrosin	15,0	5,9
12	22	Zuerst mit Schilddrüsentabletten, dann mit Dibromtyrosin	15,2	8,0
13	12	Normaldiät 66	12,1	—
14	16	Normalfutter	8,8	4,7
13a	12	Schilddrüsenfütterung u. Normaldiät 66	8,3	6,6
13b	12	Zuerst Schilddrüsentabletten u. Diät 66 (10 Tage), dann 10 Tage nur Diät 66	11,2	4,7
	Total 192			

*) Meerschweinchen.

g) Zur weiteren Abklärung des Verhaltens des Dibromtyrosins im tierischen Organismus verfolgten wir die Bromausscheidung durch den Rattenharn. Die Halogene werden im allgemeinen leicht ausgeschieden, und deren Übertritt in den Harn erfolgt sehr schnell. 30–40% des in Form von Dibromtyrosin zugeführten Broms erschienen im Harn.

Tabelle 8.

Bromausscheidung durch den Harn nach Eingabe von Dibromtyrosin. Die Ratten erhielten während 7 Tagen täglich 10 mg Dibromtyrosin per os. Die Harnmengen während den 7 Fütterungstagen und den darauffolgenden zwei Tagen wurden gesammelt und konserviert. 1 bis 2 cm³ dieser Harn wurden mit Wasser auf 10 cm³ aufgefüllt und darin das Brom nach *Leipert* bestimmt.

Anzahl Tiere pro Versuchsserie	Insgesamt verabreicht in mg		Insgesamt ausgeschiedene Harnmenge in cm ³	Bromausscheidung der Bromaufnahme in %
	Dibromtyrosin	darin Brom		
6	60	28,3	258	40,7
6	60	28,3	259	42,1
7	70	33	170	32,0
7	70	33	220	31,2
7	70	33	213	33,6
7	140	66	480	38,7
Total 40				

Zusammenfassung.

1. Nach peroraler Zufuhr von Dibromtyrosin kommt es bei Ratten zu einer Zurückhaltung von Brom in der Schilddrüse, in der Hypophyse und in den Ovarien.

2. Trotz eines zahlenmässig sehr grossen Überangebotes an Brom ist letzteres nicht in der Lage, das Jod aus der Thyreoidea ganz zu verdrängen. In den vorliegenden Versuchen kam es durch die Dibromtyrosin-Zufuhr zu einer Herabsetzung des Jodgehaltes der Thyreoidea bloss um etwa die Hälfte. Auf der andern Seite führt eine Anreicherung an Jod zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung des Bromspeicherungsvermögens: die jodreichen Schilddrüsen von hyperthyreoidisierten Ratten lagerten unter dem Einfluss des Dibromtyrosins fast ebensoviel Brom wie die Schilddrüsen von normalen Tieren ab. Die Schilddrüse ist somit unter wechselnden Bedingungen in der Lage, beide Halogene aufzunehmen. Die oben erwähnte Verdrängung von etwa 50% des Jods durch das Brom kann unter Umständen zu einem relativen Jodmangel führen.

3. Unter dem Einfluss des Dibromtyrosins nimmt das Frischgewicht der Schilddrüse und der Hypophyse ganz beträchtlich zu.

4. Beachtenswert ist das grosse Speicherungsvermögen der Hypophyse für das vom Dibromtyrosin herstammende Brom: dieselbe speichert dabei 7–10mal soviel Brom wie das übrige Gehirn. Die Bromanhäufung an dieser nervös und hormonal regulatorisch so wichtigen innersekretorischen Stelle kann zur Erklärung der dämpfenden Wirkung des Dibromtyrosins auf die Hyperthyreose herangezogen werden.

5. 30–40% des in Form des Dibromtyrosins zugeführten Broms werden durch den Harn ausgeschieden.