

# Virchows Archiv

für

## pathologische Anatomie und Physiologie

und für

### klinische Medizin.

Band 176. (Siebzehnte Folge Bd. VI.) Heft 1.

---

#### I.

### Über den physiologischen Jodgehalt der Zelle.

Zweite Mitteilung.

(Aus dem Hospital der israelitischen Gemeinde in Budapest.)

Von

Dr. J. Justus,

Ordinarius für Hautkrankheiten.

---

Wir haben in dieser Arbeit die Absicht einer doppelten Aufgabe zu entsprechen: 1. die in unserer ersten Veröffentlichung<sup>1)</sup> behauptete These durch den qualitativen Nachweis des Jodgehaltes verschiedener Organe zu belegen, ferner durch quantitative Bestimmungen in möglichst zahlreichen Organen den relativen Jodreichtum derselben zur Anschauung zu bringen. In unserer in diesem Archiv erschienenen Arbeit kamen wir zur Schlußfolgerung: ein jeder Zellkern enthält Jod. Dieselbe wurde durch die mikroskopischen Bilder belegt, welche mit Hilfe geeigneter Reagentien das in jedem Kerne enthaltene Jod als gelbes  $\text{AgJ}$  oder rotes  $\text{HgJ}_2$  demonstrierten. Es erhob sich die natürliche Forderung, den Jodgehalt nicht nur mit Hilfe mikroskopischer Reagentien in Schnitten zu demonstrieren, sondern auch mittelst andersartiger, grobchemischer, qualitativer Methoden die Anwesenheit des Elementes zu erweisen.

Ein Referent unseres ersten Artikels gab diesem Wunsche

<sup>1)</sup> Über den physiologischen Jodgehalt der Zelle. Dieses Archiv Bd. 170, 1902.

auch nachdrücklichen Ausdruck.<sup>1)</sup> Es muß der Jodgehalt der Organe nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ nachweisbar sein, falls sie eine solche Menge Jod enthalten, daß dasselbe in jedem Zellkern mikrochemisch demonstrierbar ist. Diese Wünsche sind unbedingt gerechtfertigte, doch wurden selbe teilweise schon vor ihrer Aufstellung erfüllt. Bourcet war es schon gelungen, in mehreren menschlichen und tierischen Organen den Jodgehalt mit Hilfe einer einwandfreien Methode zu bestimmen. Wir haben diese in unserer ersten Arbeit zitiert, und es erübrigt sich, hier nur die Gründe bekannt zu geben, welche uns veranlaßten, eine andere Methode auszuarbeiten. Bourcets Methode ist umständlich und zeitraubend. Weit schwerer fällt noch ins Gewicht, daß er auf Grund derselben in einigen Organen (Gehirn, Auge, Pankreas) überhaupt kein Jod nachzuweisen vermochte. Da aber unsere mikroskopische Methode in jedem Zellkern Jod erweist, muß das negative Ergebnis als eine Folge der Unzulänglichkeit der Methode Bourcets betrachtet werden.

Unsere Methode zum quantitativen Nachweis des Jodes ist die folgende: Das frische Organ wird mit einer der allgemein gebräuchlichen Küchenmaschinen fein zerkleinert. Man achte darauf, daß die länglichen Streifen, in welche die größeren parenchymatösen Organe zerlegt werden, durch sämtliche Strukturschichten gehen, ferner, daß etwaige härtere Teile, wie Bindegewebe oder Sehnen nicht in der Maschine zurückgehalten werden. Es soll das Gehäcksel die verschiedenen Strukturelemente in dem Verhältnisse, wie sie im Organe vorhanden waren, enthalten, also auch das Blut und die Lymphflüssigkeit. Aus dem so zerkleinerten Organe werden 100 g abgewogen und in die Metallschale, welche zum Schmelzen dient, gegeben. Es sind Nickel- und Eisenschalen verwendbar. Letztere sind viel dauerhafter und auch billiger. Wir gebrauchten eine aus Eisenblech gepreßte 7 cm hohe, am Grunde 4 cm, an der weitesten Stelle 10 cm Durchmesser besitzende Schale. Da manchmal im Eisen Jod enthalten ist, so empfiehlt es sich, in der Schale vorerst Kalium causticum zu schmelzen. Nach längerem Glühen wird die Schmelze mit Wasser gewaschen

1) Schridde: Münchner med. Wochenschrift 1903.

und hiermit auch das etwa gebildete  $\text{KaJ}$ . Bei den Nickelschalen ist zwar diese Vorsichtsmaßregel erläßlich, doch sind sie bei weitem teurer und viel weniger dauerhaft.

Zum zerkleinerten Organe füge man 100 g analysenreines Kalium causticum. Fast immer genügt das im Organe vorhandene Wasser zur Verflüssigung desselben, im Notfalle gebe man einige Tropfen Wasser hinzu. Man rühre nun gut um und erwärme über einer ganz kleinen Flamme. Die Masse wird allmählich flüssiger, bis sie sich endlich zu einer rotbraunen, leicht beweglichen Flüssigkeit verwandelt. In dieser ist die Möglichkeit gegeben, daß ein jedes Gewebsteilchen mit der Lauge in innigste Berührung komme, da anderen Falles beim Verbrennen Verluste an Jod drohen würden. Nun vergrößere man die Flamme, die Flüssigkeit gerät ins Sieden und muß, da sie überzutreten versucht, die Schale von Zeit zu Zeit von der Flamme entfernt werden. Nach kurzem Sieden verdampft ein Teil des Wassers, und in der dicker und schwärzer gewordenen Masse beginnt das Schmelzen, die Rauchbildung und endlich das Flammen. Nach dem Verbrennen des größeren Teiles bleibt ein Rückstand von glühender Kohle, derselbe wird noch einige Minuten in schwacher Rotglut erhalten. Man neige und wende die Schale über der Flamme, damit auch die an den Seiten haftende Kohle durchgeglüht werde. Doch hüte man sich, über dunkle Rotglut zu erhitzen, da man sonst eines Teils des Jodes verlustig wird. Die Masse der Kohle nimmt auch bei mäßiger Rotglut schnell ab; es ist nicht notwendig, selbe gänzlich zu verbrennen, dies würde auch durch anhaltendes starkes Glühen nur unvollständig zu erreichen sein. Starkes Glühen soll unbedingt vermieden werden. Man kühle nun und fülle die Schale bis zu einem Viertel mit einer Hydrogen-Superoxyd-Lösung. Man benützt das Mercksche Hydrog. superoxyd. medicinale. Sowie die Flüssigkeit mit der Kohle in Berührung kommt, beginnt ein starkes Schäumen, das frei werdende Oxygengas lockert die anhaftenden Kohenschichten, dieselben sind leicht von der Wand der Schale zu lösen und verwandeln sich alsbald zu einem feinen Schlamme. Nun gießt man noch bis zur Hälfte der Schale destilliertes Wasser zu, erwärmt zum Kochen und erhält einige Minuten im

Sieden. Man läßt hierauf den Kohlenstaub sich absetzen, filtriert durch ein angefeuchtetes Filter. Das Auskochen mit destilliertem Wasser wird mehrere Male wiederholt, um der Kohle möglichst alle löslichen Salze zu entziehen.

Das meistens gelb gefärbte, etwa 500 ccm betragende Filtrat wird unter dem Strahle der Wasserleitung abgekühlt. Nach vollständigem Abkühlen wird unter starkem Umschütteln angesäuert, es entweicht viel Kohlensäure und manchmal auch Schwefelwasserstoff. Das Ansäuern geschehe mit vierfach verdünnter Schwefelsäure bei sorgfältigem Vermeiden jedes Erhitzens. Man muß einen großen Überschuß der Säure hinzufügen, da sonst das Freimachen des Jods nicht gelingt. Man verwende etwa ein Viertel Volumen an verdünnter Säure. Nach erfolgtem Ansäuern füge man 5—10 Tropfen einer konzentrierten (20 p. c.) NaNitrit-Lösung hinzu. Die Flüssigkeit nimmt eine grünliche Farbe an, und schüttelt man sie jetzt mit Benzol, Chloroform oder Äther — also mit einem das freie Jod gut lösenden Mittel, so wird letzteres die charakteristische Farbe der Jodlösung annehmen.

Das Benzol — dessen Benutzung am meisten empfehlenswert ist — zeigt sich nach anhaltendem, kräftigem Schütteln als mehr oder weniger intensiv rot-violett gefärbte Oberschichte. Die Intensität dieser Färbung dient uns zugleich als Maß seines Jodgehaltes.

Die Bestimmung geschieht auf colometrischem Wege wie folgt. Man bereite sich eine Benzol-Jodlösung, die in jedem Kubikzentimeter ein Milligramm Jod enthält. Dies bildet die Stammlösung.  $0,1 \text{ ccm}$  derselben  $= 0,0001 \text{ J}$  wird auf  $10,0 \text{ ccm}$  verdünnt. Letztere Lösung enthält daher pro  $\text{ccm}$   $0,00001 \text{ J}$ . Man fülle in einen gut verschließbaren Glaseylinder bis etwa zur Hälfte Wasser, säuere dasselbe mit verdünnter Schwefelsäure und überschichte es mit der verdünnten Jodlösung. In einen andern Cylinder von gleichem Durchmesser gieße man das angesäuerte Filtrat und füge 20—100 ccm Benzol hinzu. Setzt man nun das Jod mit NaNitrit-Lösung in Freiheit, so kann man nach andauerndem, kräftigen Schütteln die Intensität der Farbe der beiden Benzol-Jod-Schichten, indem man ein weißes Blatt Papier hinter die Gefäße hält, sehr gut vergleichen.

Die dunkler gefärbte Lösung wird nun so lange mit Benzol verdünnt, bis die Intensität der Färbung genau die gleiche wird. Die verbrauchten cem Benzol erlauben, die Zahl des Jodgehaltes in Hundertstelmilligrammen zu berechnen.

An einen Umstand, der die Vergleichung der beiden Schichten häufig erschwert, muß hier erinnert werden. Zahlreiche Organe enthalten neben J auch Br. Wird das Filtrat nun übermäßig angesäuert, so setzt Natriumnitrit auch Br in Freiheit und das Benzol erhält einen rotgelben Farbenton. Man soll daher die Flüssigkeit vorsichtig ansäuern; sollte trotzdem der gelbe Stich des Br sich zeigen, so genügt es, ein wenig Natrium-Bicarbonat-Lösung durchs Benzol in das Filtrat zu tropfen; das sogleich beginnende starke Schäumen trägt Teile des Bicarbonates ins Benzol hinauf, und da das Br durch dasselbe eher gebunden wird als das J, kann man die gelbe Nuance zum Schwinden bringen, wogegen die rote noch einige Zeit erhalten bleibt.

Es sei erlaubt zu empfehlen, das Ausschütteln mit Benzol nicht im Cylinder, sondern in einer größeren Kochflasche vorzunehmen und die Flüssigkeit erst nach erfolgtem Umschütteln in den Glascylinder zu füllen. Da die Farbe in kurzer Zeit abbläßt, so ist das Zusammenschütteln von Zeit zu Zeit zu repetieren, sonst erhält man zu kleine Ergebnisse.

Kontrolle der Reagentien. Das Kalium causticum wird bezüglich seines Freiseins von J folgendermaßen geprüft. Man löse 50—100 g in dest. Wasser, nach völligem Auskühlen der Lösung säuere man selbe bei sorgfältigem Vermeiden jedes Erwärmens mit diluierter Schwefelsäure, gebe Natriumnitrit hinzu und schüttele mit Benzol. Wir haben diese Probe bei jeder Öffnung einer Kalium causticum-Flasche repetiert. Das von Merck bezogene Präparat war immer jodfrei.

Dieselbe Probe dient auch zur Prüfung der verwendeten Schwefelsäure. Um etwaige Jodsäure zu entdecken, kann man mit schwefliger Säure reduzieren.

Die Prüfung des  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Wassers erfolgt nach Zersetzen mit Kalium permanganat und Entfärben des letzteren mit schwefliger Säure.

Wir müssen auf Grund dieser Proben die benutzten Reagentien als frei von J betrachten.

Folgende Tabellen enthalten die Ergebnisse unserer Bestimmungen. Zur Erleichterung der Übersicht sind auch die Durchschnittszahlen für die einzelnen Organe berechnet.

Wir haben zu diesen Tabellen nur noch wenig hinzuzufügen. Den größten Jodgehalt weist die Schilddrüse auf. Hierin stimme ich mit Bourcét überein. An den nach meiner Methode behandelten Schnitten der Thyreoidea erscheint unter dem Mikroskop dieser eminent hohe Jodgehalt nicht erkennbar. Die Kerne färben sich nicht intensiver, als in einem andern Organe, und in dem Follikelinhalt sind auch nur vereinzelte rote bzw. gelbe Klümpchen zu bemerken. Dieser Widerspruch zwischen dem mikroskopischen Bilde und dem durch die Analyse erwiesenen hohen Jodgehalt erfordert eine Erklärung; sie wäre unserer Ansicht gemäß in dem Umstande zu finden, daß die Schilddrüse den größeren Teil ihres Jodes nicht in der Form enthält, nicht in einer solchen chemischen Bindung besitzt, wie die andern Organe. Seit Oswalds<sup>1)</sup> Untersuchungen muß man anerkennen, daß dieses Element im Colloid enthalten ist, also eben im Inneren der Follikel, an der Stelle seinen Sitz hat, wo nach meiner mikrochemischen Methode kein oder nur sehr wenig Jod nachweisbar erscheint. Es ist wohl hier in einer solchen chemischen Verbindung vorhanden, aus welcher es das von mir angewandte Chlor nicht zu vertreiben vermag. Also in einer andersartigen Bindung als in den Kernen der übrigen Organe oder auch der Thyreoidea selbst. Es sei hier betont, daß schon der unverhältnismäßig große Jodreichtum den Gedanken an ein besonderes Bindungsvermögen nahelegt, da sonst das Faktum der Aufspeicherung von Jod nicht gut verständlich wäre.

Bei der quantitativen Analyse, wie sie vorstehend beschrieben, ist der Unterschied in der chemischen Bindungsweise ein irrelevanter, da jene nur nach Zerstören des Organes und Verbrennen desselben erfolgt.

Eine weitere Erklärung macht der negative Jodgehalt des weißen Knochenmarkes nötig. Das weiße Knochenmark ist sehr arm an Zellen, und es ist dies der Grund, daß der wohl

<sup>1)</sup> Dieses Archiv 169. Bd., 1902.

## Organe des Kalbes.

Untersuchtes Organ	Quantität in g	Jodgehalt in $\frac{1}{100}$ mg	Wie viel $\frac{1}{100}$ mg sind in 100 g des Organs enthalten?	Bemerkungen
Schilddrüse . . . .	20,0 37,0 <u>57,0</u>	20,0 40,0 <u>60,0</u>	105,3	
Hornsubstanz der Nägel . . . . .	20,0	20,0	100,0	
Thymus . . . . .	100,0 50,0 85,0 <u>235,0</u>	60,0 20,0 30,0 <u>110,0</u>	46,8	
Haut mit Haaren .	50,0 50,0 70,0 40,0 <u>210,0</u>	15,0 15,0 25,0 35,0 <u>90,0</u>	42,9	
Testikel . . . . .	50,0 50,0 100,0 100,0 100,0 100,0 100,0 50,0 <u>650,0</u>	33,0 25,0 60,0 30,0 30,0 30,0 30,0 21,0 <u>259,0</u>	39,8	
Lymphdrüse . . .	10,0	3,3	33,3	
Leber . . . . .	50,0 50,0 50,0 50,0 50,0 <u>250,0</u>	10,0 15,0 10,0 10,0 10,0 <u>55,0</u>	22,0	
Mamma . . . . .	50,0 50,0 50,0 <u>150,0</u>	13,0 10,0 10,0 <u>33,0</u>	22,0	} von einer Milch- kuh vom Kalbe
Milz . . . . .	50,0 200,0 50,0 100,0 100,0 <u>500,0</u>	5,0 25,0 5,0 20,0 20,0 <u>75,0</u>	15,0	
Lunge . . . . .	100,0 100,0 <u>200,0</u>	15,0 15,0 <u>30,0</u>	15,0	

Untersuchtes Organ	Quantität in g	Jodgehalt in $\frac{1}{100}$ mg	Wie viel $\frac{1}{100}$ mg sind in 100 g des Organs enthalten?	Bemerkungen
Niere . . . . .	100,0 <u>100,0</u> 200,0	10,0 <u>10,0</u> 20,0	10,0	
Gehirn . . . . .	143,0 141,0 300,0 100,0 100,0 <u>75,0</u> 859,0	14,0 14,0 12,5 5,0 5,0 <u>5,0</u> 55,5	6,4	
Knochenmark (weiß)	100,0 <u>100,0</u> 200,0	0,0 <u>0,0</u> 0,0	0,0	

## Menschliche Organe.

Untersuchtes Organ	Quantität in g	Jodgehalt in $\frac{1}{100}$ mg	Wie viel $\frac{1}{100}$ mg sind in 100 g des Organs enthalten?	Bemerkungen
Schilddrüse . . . . .	a) 17,0 a) 17,0 b) 24,0 b) 24,0 c) 10,5 d) 6,0 e) 6,0 <u>104,5</u>	210,0 210,0 120,0 120,0 40,0 160,0 160,0 <u>1020,0</u>	976,0	
Leber . . . . .	d) 50,0 d) 50,0 e) 50,8 <u>150,8</u>	52,0 52,0 84,0 <u>184,0</u>	121,4	
Niere . . . . .	d) 50,0 d) 50,0 e) 50,0 <u>150,0</u> c) 140,0	48,0 50,0 60,0 <u>158,0</u> 140,0	105,3    100,0	
Magen . . . . .	h) 132,0	120,0	90,9	
Haut . . . . .	j) 15,0 j) 31,0 i) 36,0 i) 38,0 i) 14,0 i) 31,0 <u>165,0</u>	10,0 26,0 34,0 34,0 17,0 24,0 <u>145,0</u>	87,9	von der Brust " " Sohle vom Bauche " Rücken von der Flachhand " " Sohle

Untersuchtes Organ	Quantität in g	Jodgehalt in $\frac{1}{100}$ mg	Wie viel $\frac{1}{100}$ mg sind in 100 g des Organs enthalten?	Bemerkungen
Haar (Haupt-) . .	58,0 30,0 15,0 15,0 50,0 50,0 <u>218,0</u>	40,0 14,0 14,0 16,0 50,0 50,0 <u>184,0</u>	84,4	von zahlreichen Individuen aus der Barbierstube geholt
Nagel . . . . .	i) 50,0	4,0	80,0	
Prostata . . . . .	h) 29,0	20,0	68,9	
Nebenniere . . . .	e) 22,0	14,0	63,6	
Lymphdrüse . . .	a) 11,0 e) 14,0	6,0 Spuren	60,0 (?)	
Milz . . . . .	d) 50,0 c) 50,0 <u>100,0</u>	28,0 28,0 <u>56,0</u>	56,0	
Testikel . . . . .	h) 40,0	20,0	50,0	schwarze, harte Drüsen eines Phthisikers
Pankreas . . . . .	f) 28,0 23,0 <u>51,0</u>	10,0 11,0 <u>21,0</u>	43,1	
Uterus . . . . .	f) 35,0 g) 34,0 <u>69,0</u>	20,0 8,5 <u>28,5</u>	41,3	
Lunge . . . . .	d) 50,0	16,0	32,0	
Gehirn . . . . .	d) 100,0 d) 100,0 <u>200,0</u>	20,0 20,0 <u>40,0</u>	20,0	virginal
Dünndarm (oberer Teil) . . . . .	h) 50,0 h) 50,6 <u>100,6</u>	6,0 6,0 <u>12,0</u>	11,9	
Fettgewebe (unter der Haut) . . .	j) 26,0	Spuren?	Spuren?	

- a) Mann, 43 J. a. Nephritis parenchymat. chr. Ausgebreitete, fast geheilte Lungen und Intestinaltuberkulose.  
b) Frau, 20 J. a. Endocarditis ulcerosa.  
c) Mädchen, 12 J. a. Caries vertebrae tuberculosa.  
d) Frau, 32 J. a. Phthisis pulmonum.  
e) " 30 " Meningitis basil. tubercul.  
f) " 20 " Peritonitis tuberculosa.  
g) " 72 " Arteriosclerosis.  
h) Mann, 52 " Pneumonia, Dysenteria.  
i) " 22 " Phthisis pulmonum.  
j) " 42 " " "

vorhandene, doch äußerst geringe Jodgehalt in 100 g Substanz dem Nachweise entging.

Auffallend ist der Reichtum der Hornsubstanz, den auch Bourcet fand.

Der Jodgehalt beim menschlichen Organe ist im allgemeinen ein viel höherer als beim Kalbe. In der Schilddrüse fanden wir etwa neunmal so viel J als Durchschnittszahl von 7 Bestimmungen, angestellt an 4 Drüsen. Es scheint der Jodgehalt mit dem Alter zuzunehmen; doch wäre noch eine weit größere Anzahl von Bestimmungen hierzu notwendig. Leber und Niere haben eine relativ hohe Jodzahl, besonders im Vergleich mit dem Kalbe. Haut, Haare, Nägel haben nahestehende, beträchtliche Zahlen. Dagegen ist der Jodgehalt des Magens etwa neunmal so hoch als im unmittelbar benachbarten Dünndarme.

Unsere Schlußfolgerungen sind die folgenden:

In jedem Organ ist Jod qualitativ nachweisbar. Quantitative Bestimmungen ergeben einen sehr verschiedenen Jodreichtum der einzelnen Organe. Der Jodgehalt der Schilddrüse übertrifft, besonders beim Menschen, bei weitem die anderen Organe. Es erscheinen die Hypothesen nicht mehr haltbar, welche eine Erklärung der Funktion der Schilddrüse auf Grund ihres ausschließlichen Jodgehaltes aufbauen.

---

## II.

### **Versuche über einige Bedingungen der Blutgerinnung, insbesondere über die Specificität der in den Geweben vorhandenen Coaguline.<sup>1)</sup>**

Von

Leo Loeb.

(Aus dem Patholog. Laboratorium der McGill University, Montreal, Canada.)

---

In einer früheren Arbeit<sup>2)</sup> fand ich, daß die gerinnungsbeschleunigende Wirkung von Geweben auf Hummerblutplasma

<sup>1)</sup> Diese Untersuchungen wurden mit Unterstützung aus dem Research Fellowship und der McGill University ausgeführt.

<sup>2)</sup> Über die Bedeutung der Blutkörperchen usw. Dieses Archiv Bd. 173; siehe auch Biological Bulletin Mai 1903.