

Der Einfluss von Jod, Jodnatrium und Jodothyrim auf den Blutkreislauf.

Von

Dr. **A. G. Barbèra** aus Bologna.

Unter obigem Titel¹⁾ hat Dr. Laudenbach eine längere Untersuchung veröffentlicht, die es bezweckt, die Schlussfolgerungen, welche in meiner in diesem Archiv (Bd. 68) erschienenen Arbeit über die Erregbarkeit der Herz- und Gefässnerven nach Injection von Jod, sowohl wie die ersten Mittheilungen von E. v. Cyon über die Wirkungen des Jodothyrim zu widerlegen. Was den letzteren Theil der Laudenbach'schen Untersuchung anbetrifft, so muss es v. Cyon überlassen werden, wenn er es für nothwendig erachten sollte, auf dieselbe einzugehen. Dies erscheint mir auch kaum erforderlich: v. Cyon arbeitete mit Jodothyrim von Baumann; seine Angaben beziehen sich nur auf dieses Präparat. Laudenbach dagegen hat mit einem Jodothyrim von Notkin gearbeitet, dessen Herstellungsweise und Wirkungen uns unbekannt sind.

So viel man die letzteren nach den Angaben von Laudenbach beurtheilen kann, ist das Notkin'sche Jodothyrim schon in relativ kleinen Dosen absolut tödtlich; es erhält sich in alkalischer Lösung nur ganz kurze Zeit, kaum einige Stunden. Das Baumann'sche Jodothyrim in ebensolcher Lösung hat v. Cyon viele Monate unverändert erhalten, wie die Versuche zeigen, wo 1 oder 2 ccm einer solchen Jodothyrimlösung noch im Stande waren, die lähmende Wirkung des Atropin auf die Vagi aufzuheben.

Auf's Herz- und Gefässsystem wirkt dieses Jodothyrim auch in minimalen Dosen und gerade in entgegengesetztem Sinne als das Notkin'sche Präparat.

Es ist schade, dass Dr. Laudenbach die so leicht auszuführende Probe der antagonistischen Wirkungen von dem Atropin

1) Kief 1898. Universitätsbuchdruckerei (russisch).

und Jodothyrim nicht nachgemacht hat; er würde sich dann wahrscheinlich noch leichter überzeugt haben, dass es sich um zwei ganz verschiedene Präparate handelt. Boruttau hat neuestens die Angaben von Cyon über die antagonistischen Wirkungen von Jodothyrim und Atropin vollauf bestätigt. (Dieses Archiv Bd. 78 S. 127.)

Welche dieser beiden Präparate mehr der physiologischen Bestimmung des Jodothyrim näher kommt, ist leicht zu entscheiden¹⁾: Sämtliche Forscher, welche mit Schilddrüsenextracten oder mit Jodothyrim gearbeitet haben, stimmen darin überein, dass dieselben den Blutdruck herabsetzen und die Pulsschläge verlangsamen.

In gleichem Sinne wirken nach v. Cyon auch Injectionen des Baumann'schen Präparates.

Das Notkin'sche Präparat dagegen erhöht den Blutdruck und beschleunigt die Pulsschläge.

Freilich führt auch Dr. Laudenbach einen einzigen Versuch an (XVI), wo er das von der Bayer'schen Fabrik bezogene Jodothyrim verwendet hat. Er selbst nimmt aber an, dass hier das Jodothyrim zersetzt war. Auch v. Cyon hat über solche Fälle berichtet, wo das zersetzte Jodothyrim drucksteigernde Wirkungen erzeugt hat²⁾.

Wahrscheinlich hat man es bei dem Präparat von Notkin mit den Producten zu thun, deren toxische Wirkungen in der Schilddrüse durch Bildung des Jodothyrim unschädlich gemacht werden sollen³⁾.

Die Versuche Dr. Laudenbach's mit Jod- und Jodnatriumeinspritzungen beziehen sich direct auf meine Untersuchung. Auf dieselben soll hier näher eingegangen werden.

Nach den allgemeinen Sahlussfolgerungen Dr. Laudenbach's scheinen die Ergebnisse dieser Versuche in grellem Widerspruche mit den meinigen zu stehen. Seiner Ansicht nach soll ich reine Wirkungen von Natrium dem Jod zugeschrieben haben. In der That habe ich bei meinen Versuchen meistens das Jod in der Form von Jodnatrium eingeführt. Ein Widerspruch zwischen unseren Schlüssen hätte sich also auf diese Weise erklären lassen, wenn die Versuche, welche Dr. Laudenbach mit Einführungen von Jod

1) Wir wollen schon von den glänzenden therapeutischen Erfolgen des Baumann'schen Jodothyrim bei Erkrankungen der Schilddrüse ganz absehen.

2) Physiologische Herzgifte. IV. Theil. Dieses Archiv Bd. 74 S. 274.

3) Physiologische Herzgifte. I. Theil. Dieses Archiv Bd. 73 S. 43.

gemacht hatte, den meinigen auch wirklich entgegengesetzte Resultate geliefert hätten. Es genügt aber, seine Versuchsangaben nur etwas genauer nachzusehen, um die Ueberzeugung zu gewinnen, dass sie in der Wirklichkeit in vollster Uebereinstimmung mit den meinigen sind, trotzdem in denselben häufig nur reines Jod eingeführt wurde. Sie bestätigen also in der möglichst erwünschten Weise meine Angaben.

Aus meinen Untersuchungen sowie aus denen von v. Cyon schlossen wir, dass Jod, im Gegensatz zum Jodothyryn, erregend auf das sympathische Nervensystem (Nn. accelerantes und Vasoconstrictoren) und deprimirend auf das hemmende Nervensystem (Vagi und Depressores) wirken¹⁾.

Auf diesen Gegensatz, sowie auf die in demselben Sinne sprechenden Beobachtungen an thyreodectomirten und an strumösen Thieren gründete v. Cyon auch vorzugsweise seine Theorie der Schilddrüsenwirkungen.

Sehen wir nun zu, wie in den Laudenbach'schen Versuchen die Einführungen von reinem Jod auf das Herz- und Gefässnervensystem wirken.

Versuch 1. Hund. Allmälige Einspritzungen (21 Mal) von 0,48 g Jod in einer Serumlösung; 1 ccm Serum enthielt 1 oder 2 mg Jod. Im Beginne des Versuches war der Blutdruck 129 mm, die Zahl der Pulsschläge 12 in 10 Secunden. Untersuchen wir nun die Veränderungen des Blutdrucks und der Pulszahl während der 21 Einspritzungen, so finden wir folgende Steigerungen: Blutdruck 143, 180, 170, 184, 200, 220, 180, 190, 120, 150, 220. Zahl der Pulsschläge: 20, 22, 14, 27, 25, 28, 36. (Die letzte Zahl nach Durchschneidung des rechten Vagus.)

Wir sehen also, dass der Blutdruck mehrmals fast um das Doppelte, die Zahl der Pulsschläge fast um das Dreifache gestiegen waren.

Also — vollste Uebereinstimmung mit den Angaben von v. Cyon und mir. Man vergleiche nun diesen Versuch (nur Jod) z. B. mit dem v. Cyon vom 13. August. (Beiträge etc. s. S. 176, wo Jodnatrium gebraucht wurde.)

1) E. v. Cyon, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. Dieses Arch. Bd. 70 S. 7.

Versuch 2. Hund. Zur Einspritzung gelangten 1,755 g Jod in zwei Lösungen: die eine enthielt auf 1 ccm Serum 3 mg Jod (Jod und Jodnatrium); die zweite auf 1 ccm Serum zwei mg Jod. Blutdruck vor jeder Einspritzung 71 mm; Pulszahl 21 in 10 Secunden. Die Aenderung des Blutdrucks und der Schlagzahl waren während der 10 Einspritzungen 74 mm und 20 Pulsschläge, 85 mm und 20 Pulsschläge, 82 mm und 20 Pulsschläge, 82 mm und 19 Pulsschläge, 85 mm und 20 Pulsschläge, 104 mm und 20 Pulsschläge (r. Vagus durchschnitten), 183 mm und 31 Pulsschläge (l. Vagus durchschnitten), 132 mm und 22 Pulsschläge. Am Ende der zehnten Einspritzung von 12 mg Jod Blutdruck 167 mm und Pulszahl 21.

Versuch 4. Hund. Einspritzung von 3,25 g Jod. Beide Vagi schon im Beginn des Versuches durchschnitten.

Blutdruck 131 mm und Pulszahl 37 in 10 Secunden. Trotz dieses schon sehr hohen Drucks und ungemein beschleunigten Pulsschlägen stieg noch der Druck bei den ersten Einspritzungen bis zu 183 mm und die Pulsschläge auf 41 in 10 Secunden. Bei den letzten Einspritzungen der ungeheuren Mengen von Jod (3,25 g) trat der Tod des Thieres bei niedrigem Druck ein.

Auch das Anhalten der Athmung vermochte nicht den Blutdruck in die Höhe zu bringen.

Der Versuch am Kaninchen soll noch ausgeführt werden:

Versuch 5. (1,21 k). Sämmtliche Herznerven am Halse durchtrennt. Blutdruck 55 mm, Pulsschlag 31 in 10 Secunden. Nach den ersten Einspritzungen stieg der Druck auf 86 mm und 28 Pulsschläge, 104 mm und 21 Pulsschläge. Bei den weiteren Einspritzungen begann der Druck zu sinken; Tod des Thieres nach Einspritzung von im Ganzen 0,025 g J.

Versuch 6. Alleinige Einspritzung von NaJ.

Hund. Im Beginn des Versuchs Blutdruck 102 mm und 26 Pulsschläge in 10 Secunden. Bei der Einspritzung steigt der Druck bis zu 157 mm und die Zahl der Herzschläge auf 34. Analoge Resultate in den ähnlichen Versuchen VII und VIII an Hunden und im Versuche IX am Kaninchen. Mit einem Worte, in sämmtlichen von Laudenbach angeführten Versuchen (mit alleiniger Ausnahme des dritten, wo der Druck von Anfang an sehr niedrig war und das Thier schon im Beginn des Versuchs nach Einspritzung von bloss 0,75 g Jod verschied) erzeugte Einführung von reinem Jod oder von NaJ beträchtliche Steigungen des Blutdrucks und Be-

schleunigungen des Pulses . . . ganz entsprechend den Angaben von v. Cyon und von mir. Wo soll hier aber der Widerspruch bestehen?

Nur bei Einführung von einer so beträchtlichen Menge wie 3,25 g Jod sank der Blutdruck endlich: Das überreizte Gefäßnervencentrum wurde durch die zu starke Dosis Jod gelähmt; wie dies zu der Wirkungslosigkeit der Athmungssuspension schon zur Genüge beweist.

Die Widerlegung meiner Schlussfolgerungen soll darin liegen, dass *Laudenbach* mehrmals in seinen Versuchen die Erregbarkeit der Vagi bei Einführung von reinem Jod unverändert fortbestehen, ja sogar mehrmals steigen sah. Blieb sie aber wirklich unverändert? Darüber lassen die Versuche von *Laudenbach* keinen sicheren Schluss zu.

In einigen Versuchen (z. B. in 1 und 2) war die Erregbarkeit vor den Einspritzungen nicht geprüft worden. Dagegen zeigen die ungeheuren Beschleunigungen, dass die Wirkung der Vagi abgenommen hat. In allen Versuchen geschah die Prüfung der Erregbarkeit mit Hilfe eines ungraduirten Inductoriums; und, soweit man nach den ungenügenden Angaben beurtheilen kann, mit sehr intensiven Strömen. Nun handelt es sich, wie aus unseren Versuchen hervorgeht, meistens um geringe Schwankungen der Erregbarkeit, die ganz genauer Messungen erfordern, um erkannt zu werden. Bei der Einführung von Jod in Form von NaJ beim Kaninchen beobachtete auch *Laudenbach* ebenso wie ich eine bedeutende Herabsetzung der Erregbarkeit der Vagi. „Bei solchen Thieren genügt schon die Einführung der Hälfte der für's Herz tödtlichen Dosis, damit die Erregung der peripheren Enden der Vagi wirkungslos bleibt.“ (S. 38.)

„Der Depressor hat sich bei unserem Kaninchen,“ schreibt *Laudenbach*, „resistenter erwiesen als bei den Berner Kaninchen, an denen *Barbèra* gearbeitet hat (S. 25). Nun bei stärkeren Dosen von NaJ vermögen auch die stärksten Erregungen des Depressor nur ganz geringe Drucksenkungen zu veranlassen.“ Dies stimmt ja wieder ganz mit der von v. Cyon behaupteten Thatsache, dass die Depressoren bei strumösen Thieren viel weniger resistent sind.

Bei Hunden erhielt *Laudenbach* nach Reizung des centralen Endes des Vagus, die ja gewöhnlich Drucksenkungen erzeugt (wegen der im Vagusstrome verlaufenden Depressor-Fasern), ganz kolossale

Drucksteigerungen nach Einführung von reinem Jod. So stieg im Versuche 1 der Blutdruck auf 244 mm und die Pulszahl auf 39 in 10

Sollte Einführung von reinem Jod in den Versuchen von Laudenbach in der That die Erregbarkeit des Vagus nicht angegriffen haben, so könnte dies auch davon herrühren, dass die normalen Schilddrüsen bei seinen Hunden dieses Jod schnell unschädlich machten, wahrscheinlich durch Umwandlung in Jodothyrim. Dafür würden auch die Drucksenkungen sprechen, die häufig bei Hunden nach den grossen Drucksteigerungen folgten.

Mit einem Worte, die in Betracht kommenden thatsächlichen Ergebnisse der Laudenbach'schen Versuche bestätigen in glänzender Weise die Ergebnisse meiner Versuche. Berücksichtigt man, dass Laudenbach an nicht strumösen Thieren gearbeitet hat, während ich meistens mit strumösen zu thun hatte, dass er an nicht narkotisirten Thieren arbeitete, während meine Versuchsthiere fast immer morphinisirt waren, endlich, dass er bei weitem stärkere Dosen Jod anwandte als ich, so muss diese Uebereinstimmung als besonders schätzbar betrachtet werden. Dass eine solche Uebereinstimmung für v. Cyon's Theorie der Schilddrüsenfunctionen nur erwünscht sein kann, ist selbstverständlich. Wie gesagt, sucht Laudenbach die Ergebnisse der mit NaJ erhaltenen Versuche den Wirkungen von Na zuzuschreiben, wie dies schon Harnack¹⁾ gethan hat.

Dass dem nicht so sein kann, hat aber schon v. Cyon in seiner Erwiderung dargethan²⁾.

Die Erregbarkeitsabnahme des Depressor, welche auch Laudenbach mehrmals beobachtet hat nach Einführungen von Jodnatrium, schliesst ja schon die Möglichkeit einer Abhängigkeit der hier in Betracht kommenden Wirkungen von einer Beeinflussung des Herzmuskels durch Natrium aus.

Uebrigens lassen die späteren Untersuchungen von v. Cyon über die physiologischen Herzgifte, besonders die Versuche mit NaJ, Muscarin, Jodothyrim und Atropin, die Laudenbach noch unbekannt waren, erkennen, dass unsere Erklärung die allein richtige sein kann. Der von uns constatirte Antagonismus zwischen den Wirkungen des phosphorsauren Natrons und denen des Jodnatriums auf die Erregbar-

1) Centralblatt f. Physiologie Bd. 12.

2) Ebendasselbst.

keit der Vagi und Depressores beweist ja zur Evidenz, dass es bei den Anwendungen dieses letzten Präparates sich nicht um die Wirkungen des Natrons handeln kann. In der That vermochte das phosphorsaure Natron die unter dem Einflusse des Jodnatriums fast ganz erloschene Erregbarkeit der Vagi und Depressores wieder herzustellen.

Laudenbach ist bei seinen Einwänden gegen unsere Auffassung der Jodwirkungen von der Voraussetzung geleitet worden, dieselbe stehe im Widerspruch mit den heilsamen Wirkungen des Jod bei gewissen strumösen Erkrankungen. Diese Voraussetzung beruht auf einem Missverständniss der Cyon'schen Theorie, die Functionen der Schilddrüse betreffend. Es wird genügen, auf das Capitel 7 von dessen Beiträgen zur Physiologie der Schilddrüse sowie auf den ersten Theil der physiologischen Herzgifte zu verweisen, um sich davon zu überzeugen. Die Zufuhr von Jod ist erforderlich, um gewisse im Blute vorhandene toxische Zersetzungsproducte durch deren Verwandlung in Jodothyrim dem Organismus nutzbringend zu machen. Die Zufuhr zu grosser Mengen von Jod kann in gewissen Fällen ebenso schädigend wirken wie der Mangel von Jod. „Bei meiner Definition der Schilddrüsenfunctionen“, schreibt Cyon¹⁾, „konnte die Entstehung des Kropfes ebenso gut durch den Mangel an Jod im Trinkwasser wie durch dessen Ueberfluss begünstigt werden.“

Berichtigung.

Von

Dr. **Zaudy.**

In dem von mir verfassten Theile der im 1. Hefte dieses Bandes erschienenen Arbeit „Ueber die bei Vögeln künstlich zu erzeugenden Harnsäure-Ablagerungen“ habe ich auf S. 83 Z. 9 v. u. von den Bilirubinkrystallen gesagt:

„Einzelne Krystalle sollen nach Letzterem (Orth) allerdings in der Niere Erwachsener ‚im Leben‘ vorkommen.“

Herr Geh. Rath Orth hat mich inzwischen darauf aufmerksam gemacht, dass die betreffende Stelle seiner Arbeit (Virchow's Archiv Bd. 63 S. 458) sich nicht auf alle Gallenfarbstoffpartikel (krystallinische und amorphe), sondern nur auf die amorphen bezieht.

Es wird somit die ausschliesslich postmortale Entstehung der Bilirubinkrystalle im Körper noch wahrscheinlicher.

1) Beiträge etc. Dieses Arch. Bd. 70 S. 219.