

## XX.

# Ueber die Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäuren im menschlichen Harn.

Von Dr. Reinhard von den Velden,  
I. Assistenzarzt der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E.

Durch Voit<sup>1)</sup> ist zuerst festgestellt worden, dass nicht aller Schwefel im Harn der Säugethiere als Schwefelsäure sich vorfindet und Baumann<sup>2)</sup> hat kürzlich nachgewiesen, dass die nach der üblichen Bestimmung der Schwefelsäure im Harn gefundenen Werthe<sup>3)</sup> nicht bloß auf Sulfate, sondern auch auf gewisse aromatische Aetherschwefelsäuren (gepaarte Schwefelsäuren) zu beziehen sind, welche durch Erwärmen mit Salzsäure in Schwefelsäure und aromatische Substanzen gespalten werden. Von den letzteren hat Baumann die Phenyl- und eine Kressylschwefelsäure in Form ihrer Kalisalze aus Menschen- resp. Pferdeharn rein dargestellt und bewiesen, dass das Indican und eine Aetherschwefelsäure des Brenzcatechins diesen Verbindungen zuzuzählen sind.

Ausserdem hat Baumann gezeigt, dass die von ihm entdeckten Verbindungen aus im Thierkörper schon vorhandener  $H_2SO_4$  entstehen, und nach den Untersuchungen von Baumann und Herter<sup>4)</sup> werden solche Verbindungen im Organismus nach Einführung einer grossen Zahl der Derivate des Benzols — und zwar der Hydroxylderivate — gebildet. Es sind somit die aromatischen Aetherschwefelsäuren nicht als eine spezifische Form der Ausscheidung des Schwefels, sondern der Schwefelsäure anzusehen.

Die früheren Untersuchungen über die Grösse der Schwefel-

1) Bischoff u. Voit, Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers. S. 281. 1860.

2) Pflüger's Archiv 13. S. 285.

3) Erwärmen des Harns mit  $BaCl_2$  u.  $HCl$  und Abfiltriren nach völligem Absetzen des Niederschlags.

4) Ber. d. deutschen chem. Gesellschaft 9. 1748.

säureausscheidung haben sowohl die aus Aetherschwefelsäuren als auch die aus Sulfaten stammende  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zusammen bestimmt; es ist klar, dass man auf diese Weise zu unrichtigen Vorstellungen, namentlich hinsichtlich des Verhältnisses zwischen Basen und Säuren im Harn, gelangen musste, denn die Aetherschwefelsäuren besitzen als einbasische Säuren nur die Hälfte des Sättigungsvermögens, wie die Schwefelsäure selbst.

Es schien mir deshalb im Einverständniss mit Dr. Baumann geboten, die Mengen beider im menschlichen Harn zu bestimmen, das Verhältniss derselben zu einander zu ermitteln und etwaige Veränderungen in Folge pathologischer Zustände kennen zu lernen.

Auf das Verhalten der organischen Paarlinge ist bei diesen Untersuchungen nicht näher eingegangen worden.

Die Methode, deren ich mich bediente, ist die von Baumann l. c. angegebene.

Von der 24stündigen Harnmenge wurden je 50 Ccm. nach starkem Ansäuern mit Essigsäure und überschüssigem Zusatz von Bariumchlorid auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Flüssigkeit über dem Niederschlag vollständig klar geworden war. Nachdem derselbe abfiltrirt war, wurde durch Auswaschen mit Wasser, dann mit verdünnter warmer Salzsäure und zuletzt wieder mit Wasser etwaiger oxalsaurer Kalk (phosphorsaures Eisen) und Harnsäure entfernt.

Der nun völlige reine schwefelsaure Baryt wurde gegläht, gewogen und aus seinem Gewicht die Menge der in Form von Sulfaten im Harn enthaltenen Schwefelsäure berechnet.

Das Filtrat wird nun mit circa  $\frac{1}{3}$  seines Volumens an conc. Salzsäure versetzt und längere Zeit auf dem Wasserbad gekocht. Hierbei färbt sich die Flüssigkeit mehr oder weniger dunkel und es wird abermals schwefelsaurer Baryt ausgeschieden, zugleich noch Flocken von harzigen und amorphen Substanzen. Nachdem filtrirt ist, wird erst mit heissem Wasser, dann mit Alkohol — durch den die harzigen Körper gelöst werden — und zuletzt wieder mit Wasser ausgewaschen. Aus der auf diese Weise erhaltenen geglähten und gewogenen zweiten Portion schwefelsauren Baryts berechnet sich nun die Menge desjenigen  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , welche durch Spaltung der gepaarten Schwefelsäuren erhalten wird.

Hieraus ergibt sich zugleich der Weg, auf dem von nun an

bei alleiniger Bestimmung der Sulfate vorgegangen werden muss<sup>1)</sup>. In den nun folgenden Tabellen bedeutet jedesmal A die in Form von Sulfaten ausgeschiedene, B die aus gepaarter Verbindung abgespaltene Schwefelsäure.

Die Schwefelsäure ist als  $H_2SO_4$  berechnet.

### I. Ausscheidungsgrösse in normalem Harn.

Untenstehende Tabelle ergibt die Resultate der Untersuchungen von sieben gesunden Personen bei gemischter Kost.

Tabelle I.  
Tägliche Ausscheidungsgrösse der gepaarten  $H_2SO_4$ .

Versuchs- person.	Datum.	Menge d. Urins in 24 Stdn.	Spec. Gew.	Gesamtmenge		A + B	A : B
				A	B		
				in 24 Stunden.			
I.	23. Aug.	900	1,013	2,0808	0,2862	2,3670	1 : 0,1375
	24. -	1250	1,014	2,9950	0,3250	3,3200	1 : 0,1085
	25. -	700	1,016	2,4962	0,2296	2,7258	1 : 0,0920
	26. -	1600	1,010	2,6784	0,3588	3,0372	1 : 0,1302
	28. -	1600	1,009	1,7888	0,1760	1,9648	1 : 0,0984
	29. -	2375	1,010	4,7928	0,6175	5,4103	1 : 0,1288
	30. -	2500	1,010	2,4150	0,3350	2,7500	1 : 0,1387
II.	31. -	2600	1,008	2,6416	0,3744	3,0160	1 : 0,1417
	5. Sept.	3500	1,011	4,0950	0,2940	4,3890	1 : 0,0718
	6. -	3000	1,010	3,5100	0,2760	3,7860	1 : 0,0786
	8. -	3050	1,007	3,4465	0,2440	3,6905	1 : 0,0708
	9. -	2950	1,011	3,0798	0,2360	3,3158	1 : 0,0766
III.	1. Sept.	2900	1,013	3,9034	0,4176	4,3210	1 : 0,1070
	2. -	2800	1,013	3,7576	0,4424	4,2000	1 : 0,1175
	5. -	1650	1,019	3,3033	0,2772	3,5805	1 : 0,0839
	9. -	3100	1,015	3,8316	0,4650	4,2966	1 : 0,1214
IV.	28. Aug.	1950	1,013	3,3111	0,2613	3,5724	1 : 0,0789
	29. -	1300	1,023	1,6406	0,1430	1,7836	1 : 0,0872
V.	5. Sept.	2825	1,012	2,7911	0,2825	3,0736	1 : 0,1012
	6. -	1850	1,015	2,7380	0,2738	3,0118	1 : 0,1000
	27. -	2800	1,013	2,1728	0,2352	2,4080	1 : 0,1082
VI.	8. Sept.	2000	1,012	2,0520	0,2960	2,3480	1 : 0,1442
	9. -	1800	1,011	1,6344	0,1878	1,8222	1 : 0,1145
VII.	24. Sept.	850	1,013	0,8500	0,1139	0,9639	1 : 0,1340
	26. -	1050	1,015	1,4091	0,1764	1,5855	1 : 0,1252
	28. -	800	1,014	0,8480	0,0944	0,9424	1 : 0,1113
	2. Oct.	800	1,013	1,0224	0,1008	1,1232	1 : 0,0986

Folgende Schlüsse müssen aus denselben gezogen werden:

a. Die Ausscheidungsgrösse der gepaarten Schwefelsäuren

<sup>1)</sup> Auch Kunkel (Pflüger's Archiv Bd. XIV, 348) hat bei seinen Bestimmungen beide Formen der Schwefelsäuren zusammen erhalten, obgleich er nur kurze Zeit erwärmte. Doch ist dies, wie er selbst befürchtet, keine Fehlerquelle für seine Untersuchungen, da er ja gerade die präformirte  $H_2SO_4$  bestimmen wollte und die Aetherschwefelsäuren keine andere enthalten.

schwankt zwischen 0,0944—0,6175 Grm. pro die; als Mittel für die einzelnen Versuchspersonen ergibt sich

I. 0,3376,	V. 0,2638,
II. 0,2625,	VI. 0,2419,
III. 0,4005,	VII. 0,2427.
IV. 0,2021,	

Mittelwerth aus der ganzen Versuchsreihe

0,2787 Grm. p. d.

Es ist mit dieser Zahl zugleich diejenige Menge Schwefelsäure gegeben, welche von den jetzt allgemein angenommenen Werthen<sup>1)</sup> der Schwefelsäureausscheidung abzuziehen ist, wenn man, wie dort allgemein angenommen, nur die Menge, der in Form von Sulfaten ausgeschiedenen  $H_2SO_4$  wissen will.

b. Das Verhältniss derjenigen Schwefelsäure, welche in Sulfaten und der die in gepaarter Verbindung ausgeschieden wird, berechnet sich im Mittel für

I. = 1 : 0,1219,
II. = 1 : 0,0749,
III. = 1 : 0,1024,
IV. = 1 : 0,0830,
V. = 1 : 0,1031,
VI. = 1 : 0,1293,
VII. = 1 : 0,1173.

Mittel aus sämmtlichen Bestimmungen

1 : 0,1045.

(Schwankung von 1 : 0,0708 zu 1 : 0,1442.)

Es sind also von der Menge der  $H_2SO_4$  in den (in der Anmerkung aufgeführten) älteren Bestimmungen 10 pCt. als aromatischen Aetherschwefelsäuren angehörig zu betrachten.

Auch in denjenigen Urinen, in welchen einer der normalen Bestandtheile auffallend prävalirte, liess sich diese Proportionalität

<sup>1)</sup> S. Neubauer u. Vogel, Harnanalyse, 7. Aufl. S. 395:

Gruner	2,094	Grm. p. d.
Clare	2,288	- -
Neubauer	2,480	- -
Sick	2,460	- -
Weidner	2,100	- -

nachweisen. So zeigte der Harn eines mit Polyurie behafteten jungen Mannes bei 1,007 spec. Gewicht in 50 Ccm.

	A	B
	0,0312	0,0041,
ein anderes Mal	0,0401	0,0049.
Verhältniss im Mittel 1 : 0,1268.		

Bei einem Reconvalescenten, dessen Urin ein hohes Sediment von phosphorsauren Salzen zeigte, fanden sich in 50 Ccm. (spec. Gewicht 1,015)

	A	B
	0,0530	0,0050.
Verhältniss 1 : 0,0943.		

Der Urin eines Gesunden, der ein reichliches Sediment von harnsauren Salzen hatte, ergab in 50 Ccm. (spec. Gew. 1,020)

	A	B
	0,1424	0,0169.
Verhältniss 1 : 0,1186.		

Was den Fieberurin betrifft, so liegen hier die mannichfaltigsten Differenzen in Bezug auf Nahrungszufuhr und Verbrauch, wie auf Assimilation und Darmthätigkeit vor (s. u.), so dass man ein constantes Verhältniss kaum erwarten darf.

In der That bestätigen dies auch zahlreiche Untersuchungen (s. untenstehende Tabelle), von denen ich diejenigen, welche die von der Norm am meisten divergirenden Resultate gaben, anführen will. Ich bin vorläufig noch nicht im Stande, dies abweichende Verhalten genau begründen zu können.

Tabelle II.  
Verhalten der gepaarten  $H_2SO_4$  im Fieber.

Versuchsperson.	Spec. Gew.	A in 50 Ccm.	B	A : B.
I.	1,017	0,1087	0,0034	1 : 0,0310
II.	1,020	0,2096	0,0126	1 : 0,0600
III.	1,018	0,1044	0,0196	1 : 0,1877
IV.	1,010	0,1031	0,0164	1 : 0,1591

Anm. I. Erster Urin nach einem Intermittensanfall. II. Pneumonie am 2. Tage.  
III. Beginnender Typhus. IV. Typhus am Anfang des remittirenden Stadiums.

## II. Verhalten der gepaarten Schwefelsäuren in solchen Urinen, welche pathologische Bestandtheile enthalten.

Es kamen hier die Urine von Diabetikern, Nephritikern und Icterischen in Betracht. Folgende Tabelle giebt die Resultate der betreffenden Untersuchung und zeigt, dass auch hier die oben als normal aufgestellte Proportionalität sich vorfindet.

Tabelle III.  
Gepaarte  $H_2SO_4$  in patholog. Urin.

Versuchs- person.	Spec. Gew.	A in 50 Ccm.	B	A : B.
1. Diabetes	1,035	0,0560	0,0063	1 : 0,1125
2. -	1,034	0,0326	0,0042	1 : 0,1288
3. Icterus	1,014	0,0799	0,0067	1 : 0,0838
4. -	1,018	0,0772	0,0092	1 : 0,1192
5. Nephritis	1,019	0,0395	0,0047	1 : 0,1189

## III. Zeitliche Schwankung der Ausscheidungsgrösse.

Was die tägliche Schwankung der Ausscheidungsgrösse der gepaarten Schwefelsäuren betrifft, so geht dieselbe ziemlich parallel mit derjenigen der Sulfate, in der zuerst von Gruner angegebenen Weise.

Reichliche Ausscheidung nach der Hauptmahlzeit, dann constantes Sinken bis zur Hauptmahlzeit des folgenden Tages, nach welcher sie wieder ansteigt, mit anderen Worten: „Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme“ (s. die folgende Tabelle).

Tabelle IV.  
Zeitliche Schwankung der Ausscheidungsgrösse. Versuch am Menschen.

Zeit.	Menge.	Spec. Gew.	A.	B.	Gesamt- menge der ausgeschied. $H_2SO_4$ .	Verhältniss A : B.
7 Uhr Abds.	700	1,020	1,4896	0,1470	1,6366	1 : 0,0987
8 - Morg.	350	1,017	0,9520	0,0616	1,0136	1 : 0,0647
12 - Mittags	175	1,015	0,3111	0,0276	0,3387	1 : 0,0894
					Mittel:	
Summe in 24 Std.	1225		2,7527	0,2362	2,9889	1 : 0,0843
7 Uhr Abds.	700	1,021	1,4784	0,1330	1,6114	1 : 0,0900

Anm. Mittagessen um 1 Uhr, leichtes Abendessen um 8 Uhr, Morgens Kaffee.  
Nach dem Mittagessen des folgenden Tages ist nochmals die zuerst gelassene Portion Urin bestimmt.

#### IV. Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäuren im Hungerzustand.

Hoppe-Seyler, später Jaffé und Salkowski, haben gezeigt, dass Indican im Hungerzustand aus dem Urin nicht verschwindet; vom Phenol hat Baumann nachgewiesen, dass es auch bei reiner Fleischkost noch im Urin ausgeschieden wird und ich habe bei dem hier aufzuführenden Versuch am Hunde gefunden, dass es auch im Hungerzustande, wenn auch nur in geringer Menge, im Harn zu finden ist. In Folge dessen musste auch noch gepaarte Schwefelsäure in solchem Harn vorhanden sein. In der That bewies dies ein am Hund angestellter Versuch. Das kräftige junge Thier bekam am ersten und zweiten Versuchstage je gleiche Portion Fleisch und Kartoffeln, vom dritten Tage begann das Hungern, am fünften und sechsten Tag bestand vollständige Anurie und erst am siebenten Versuchstage, nachdem ihm mittelst der Schlundsonde Wasser eingegossen war, erhielt man eine kleine Portion Harn. Am achten Tage wurde dem auf das Aeusserste heruntergekommenen Thiere Futter gereicht und sofort stieg wiederum die Menge der Sulfate, sowohl wie der gepaarten Schwefelsäuren.

Aus der umstehenden Tabelle sind diese Verhältnisse ersichtlich und ist ferner zu bemerken, dass die Abnahme der gepaarten Schwefelsäure eine raschere ist, als diejenige der in Form von Sulfaten ausgeschiedenen.

Tabelle V.  
Versuch am hungernden Hund.

Versuchstag.	Menge des Urins.	Spec. Gew.	A.	B.	Verhältniss A : B.	Bemerkungen.
1.	350 Ccm.	1,022	0,5607	0,0427	1 : 0,0761	Futter.
2.	200 -	1,042	0,6948	0,0412	1 : 0,0593	-
3.	80 -	1,050	0,5427	0,0269	1 : 0,0495	Hunger.
4.	50 -	1,030	0,2718	0,0095	1 : 0,0349	-
5.	0 -	0	0	0	0	-
6.	0 -	0	0	0	0	-
7.	60 -	1,054	0,4423	0,0141	1 : 0,0319	-
8.	300 -	1,034	0,6660	0,0570	1 : 0,0856	Futter.

In eclatanter Weise zeigte sich letzteres Verhältniss auch bei einem Menschen, welcher 24 Stunden hungerte. Während hier die Menge der am Hungertag ausgeschiedenen Sulfate noch keine Differenz von der am Normaltag nachgewiesenen aufweist (s. v. Tabelle IV),

war die Menge der in gepaarter Verbindung ausgeschiedenen Schwefelsäure schon um die Hälfte herabgesetzt (s. untenstehende Tabelle). Ein Controlversuch ergab fast genau das gleiche Resultat.

Tabelle VI.  
Versuch am hungernden Menschen.

Zeit.	Menge.	Spec. Gew.	A.	B.	A : B.
4 Uhr Nm.	400	1,023	0,8000	0,0552	1 : 0,0690
11 - N.	300	1,027	1,2180	0,0300	1 : 0,0246
9 - M.	200	1,028	0,8272	0,0336	1 : 0,0406
Summe	900		2,8452	0,1188	1 : 0,0447

#### V. Vermehrte und verminderte Ausscheidung.

Die Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure im Urin ist abhängig von der vermehrten Bildung ihres organischen Paarlings im Organismus.

Es kann letzteres unter zwei Bedingungen geschehen:

- 1) Vermehrte Einführung derjenigen Benzolkörper (s. o.), welche in Gestalt von aromatischen Aetherschwefelsäuren ausgeschieden werden, oder
- 2) Herbeiführung solcher Verhältnisse, welche eine vermehrte Bildung dieser aromatischen Verbindungen (Indol etc.) im Thierkörper selbst bedingen s. u.

In geringem Grade findet sich die erste dieser Bedingungen schon durch reichliche Pflanzenkost erfüllt; die auffallendsten hierhergehörigen Beobachtungen kann man jedoch am „Carbolharn“ machen. Auf die bezüglichen Verhältnisse ist bereits von Baumann (l. c.) aufmerksam gemacht und besonders noch der interessante Antagonismus zwischen beiden Arten der  $H_2SO_4$ -Ausscheidung hervorgehoben worden. Das Gleiche gilt natürlich auch für die anderen Hydroxylderivate des Benzols: so waren in einem meiner Versuche nach 3 Grm. Salicin die gepaarten Schwefelsäuren um das Fünffache, nach 1,5 Grm. Thymol um das Doppelte gegen die Norm vermehrt.

Umstehende Tabelle giebt schliesslich die Resultate der Untersuchungen auf gepaarte  $H_2SO_4$  bei einer Reihe derjenigen Erkrankungen, für welche Jaffé einen erhöhten Indicangehalt des Urins nachgewiesen hat; dass mit demselben auch eine Vermehrung

der Phenylschwefelsäure Hand in Hand gehen kann (s. Salkowski, Centralblatt 1876. S. 818), habe auch ich beobachtet.

Tabelle VII.

Gepaarte  $H_2SO_4$  bei erhöhtem Indicangehalt des Urins

Krankheit.	Spec. Gew.	A in 50 Cem.	B	A : B.
Peritonitis . . .	1,021	0,1400	0,0310	1 : 0,2786
Habituelle Obstipat.	1,025	0,0723	0,0226	1 : 0,3126
Incarceratio . . .	1,011	0,0333	0,0126	1 : 0,3789
Colica saturnin. .	1,014	0,0848	0,0190	1 : 0,2241

Es ergibt sich aus den hier gefundenen Werthen, dass im Verhältniss zu der aus Sulfaten stammenden  $H_2SO_4$ , die aus gepaarter Verbindung abgespaltene, um das 2—3fache vermehrt ist.

Eine Verminderung der Ausscheidungsgrösse der aromatischen Aetherschwefelsäuren habe ich bis jetzt nur nach der Einnahme von Terpenthin und Terpenthinöl beobachtet (s. meine Mittheilung im Berichte d. deut. chem. Gesellschaft Bd. IX. No. 470).

Vorstehende Arbeit ist zum grössten Theil im Laboratorium des Herrn Professor Hoppe-Seyler ausgeführt worden.