

rungen und hyperämische Zustände des Gehirns und ist es der Beobachtung nicht entgangen, wie manche Geisteskrankheiten, Apoplexien, Hirntumoren zunächst durch das Auftreten labyrinthischer Druck- und Reizphänomene, durch Ohrensausen, durch Schwindel, Empfindlichkeit gegen Geräusche signalisirt zu werden pflegen.

### XIII.

#### Zur Kenntniss der Oxydationsprozesse im Thierkörper.

Von Dr. Alexander Auerbach in Berlin.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin.)

Es ist seit längerer Zeit bekannt, dass der Harn der grossen Pflanzenfresser, des Pferdes und des Rindes, normal und constant reichliche Mengen von Phenol enthält. Im Liter Pferdeharn fand J. Munk<sup>1)</sup> 0,913 Grm. Phenol; vom Rinderharn sind mir keine quantitativen Bestimmungen bekannt. Im Harn des Menschen dagegen findet sich unter physiologischen Verhältnissen und bei Fleischnahrung nur äusserst wenig Phenol (0,0005 Grm. im Liter, J. Munk), und der Harn des Hundes enthält in der Mehrzahl der Fälle keine nachweisbaren Mengen oder nur Spuren davon. Auch in den Hundefäces ist in der Regel kein Phenol aufzufinden. Bei ziemlich häufigen Untersuchungen in dieser Richtung und bei verschiedenen Thieren habe ich weder im Harn noch im Koth von Hunden je Phenol gefunden; in den Fäces selbst dann nicht, wenn den Thieren Phenol mit der Nahrung gereicht worden war. Man könnte nun, gestützt auf die Verschiedenheit der Ernährungsweise der hier in Betracht kommenden Thierspecies (des Rindes und des Hundes), zu einer Erklärung der eben erwähnten Thatsachen leicht dadurch gelangen, dass man sich vorstellt, im Körper des Hundes werde überhaupt kein Phenol gebildet. Dieser Annahme stehen jedoch mehrere in neuerer Zeit eruirte Thatsachen entgegen. Einerseits hat Salkowski<sup>2)</sup> nach Darmunterbindungen im Harn von Hunden

<sup>1)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. XII. S. 142 ff.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 73. S. 409 ff.

regelmässig ganz beträchtliche Mengen von Phenol (bis zu  $\frac{1}{3}$  Grm. pro die) auftreten sehen. Andererseits hat Baumann<sup>1)</sup> gefunden, dass bei der Pankreasfäulniss von Eiweiss ganz constant Phenol auftritt. Wenn letzteres auch erst nach mehreren Tagen geschieht<sup>2)</sup>, die Nahrung aber den Darmkanal des Hundes wohl in längstens 24 Stunden durchläuft, wird man doch annehmen dürfen, dass das Erscheinen reichlicher Phenolmengen im Harn nach der Darmunterbindung nur die Steigerung eines normalen Vorgangs darstellt und nicht einen ganz neuen; man wird das umsomehr thun dürfen, als doch von verschiedenen Seiten das Vorkommen von Spuren von Phenol im normalen Hundeharn beobachtet worden ist. Wenn man hier- nach zu der Vorstellung gelangen muss, dass auch normal im Körper des Hundes nicht unerhebliche Mengen von Phenol gebildet werden, so liegt zur Erklärung der äusserst minimalen oder gar nicht vorhandenen Ausscheidung desselben die Vermuthung ganz nahe, dass diese Ausscheidung deshalb nicht erfolgt, weil das Phenol im Thierkörper wahrscheinlich oxydirt wird. Um über diese Frage in's Klare zu kommen, war es nun offenbar erforderlich, zu erfahren, wie sich von aussen in den Thier- resp. Hundekörper eingeführtes Phenol in Bezug auf die Ausscheidungsmenge verhält. Baumann hatte wohl bereits festgestellt, dass in den Körper des Hundes eingeführtes Phenol denselben als gepaarte Verbindung, als Phenolätherschwefelsäure<sup>3)</sup> wieder verlässt, er hatte aber die quantitativen Verhältnisse dabei nicht berücksichtigt. Das ist zuerst von Tauber<sup>4)</sup> geschehen, welcher fand, dass von 0,12—0,48 Grm. Hunden pro die gegebenen Phenols nur 30,5—55,6 pCt. durch den Harn (durch den Koth nichts) wieder ausgeschieden würden und zwar so, dass sowohl die absolut wie die relativ ausgeschiedene Menge des Phenols mit der Menge des eingegebenen wuchs. Bei Gelegenheit meiner Phenolfütterungsversuche an Hunden, welche ich

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. I. S. 60 ff.

<sup>2)</sup> Lässt man indess Cloaken- (z. B. Panke-) Schlamm auf gelöstes Eiweiss einwirken, so bildet sich, wie Brieger (Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. III. S. 136) beobachtet, Phenol schon in den ersten 24 Stunden.

<sup>3)</sup> Dieser zuerst von Nencki gebrauchte Terminus ist wohl bezeichnender als „Phenylschwefelsäure“ oder „Phenolschwefelsäure“.

<sup>4)</sup> Das Verhalten d. aromat. Verbindungen im thier. Organismus mit bes. Rücksicht auf d. Oxydation. Habilitationsschrift, Jena 1878. Und: Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. II. S. 366 ff.

auf Anregung des Herrn Prof. Salkowski angestellt habe, habe ich diese Thatsache bestätigen können. Ich fand ebenfalls, dass mit der Grösse der eingeführten Dosis die absolute und relative der ausgeschiedenen wuchs. Von ganz kleinen Dosen (0,157 Grm. pro die) fanden sich im 24stündigen Harn nur Spuren wieder; von 0,28 Grm. wurden schon etwa 30 pCt., von 0,52 Grm. schon 52 pCt. und von 0,6 Grm. sogar 58 pCt. wieder ausgeschieden (vgl. weiter unten Tab. I und II). Weiter wurde das nicht verfolgt, weil die Hunde grössere Gaben von Phenol nicht wohl ohne Beschwerde ertragen, es aber darauf ankam, die Thiere gesund zu erhalten.

Aus diesen Versuchen geht nun übereinstimmend hervor, dass nicht alles in den Körper des Hundes eingeführte Phenol als solches im Harn wiedergefunden wird, dass vielmehr ein ganz erheblicher Procentsatz, der von 42 bis 70 pCt. schwankt, ja bei ganz kleinen Dosen bis zu fast 100 pCt. steigen kann, dass ein erheblicher Procentsatz im Organismus verschwindet. Indem ich an diesem Punkte die Bearbeitung der Frage aufnahm, ging ich bei meinen Versuchen von der Annahme aus, dass das Verschwinden eines Theils des eingeführten Phenols auf seiner Oxydation im Thierkörper beruhe. Bei dem Ueberwiegen der Oxydationsprozesse über alle übrigen Vorgänge im Thierkörper, ist es an und für sich das Natürlichste, wenn man von einer verfütterten Substanz erfährt, dass nur ein Theil derselben wieder ausgeschieden wird, sich vorzustellen, dass der andere Theil im Thierkörper verbrannt worden ist. Diese Annahme war für den vorliegenden Fall aber um so mehr berechtigt, als Salkowski<sup>1)</sup> nach Phenolvergiftung im Blute von Kaninchen das Auftreten von Oxalsäure nachgewiesen hat, einer Substanz, welche zwanglos als Oxydationsproduct des Phenols betrachtet werden kann. Ich untersuchte nun, in wie fern Alkalien (und Säuren) die Ausscheidung des Phenols beeinflussen. Ich hatte dabei zugleich die Absicht, zur Entscheidung der Frage beizutragen, ob Alkalien die Oxydationen im Thierkörper befördern.

Diese vielfach verwerthete Lehre erscheint nicht so fest basirt, als es die Sicherheit und Einwandlosigkeit vermuthen lassen sollte, mit der dieselbe ausgesprochen wird<sup>2)</sup>. Es ist wohl richtig, was

<sup>1)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. V. S. 335 ff.

<sup>2)</sup> Lehmann, Lehrb. d. physiol. Chemie. Bd. III. S. 202. Liebig, Chemische Briefe. Volksausgabe, 1875. S. 300.

gewöhnlich zur Begründung derselben angeführt wird, dass ausserhalb des Körpers viele organische Stoffe bei Gegenwart von Alkali leichter als sonst oxydirt werden; man erinnert sich leicht an die rasche Oxydation der Gallus-, der Pyrogallussäure, des Zuckers etc. bei Gegenwart von Alkali. Allein verschiedene Substanzen verhalten sich in dieser Beziehung doch auch anders; die Oxalsäure z. B. wird bei Gegenwart von Alkali durchaus nicht, sondern gerade bei Gegenwart von Säuren oxydirt. Für die Beförderung der Oxydationsprozesse im Thierkörper selbst durch die Alkalien dient gewöhnlich als Stütze das Verhalten der Alkalisalze der Pflanzensäuren im Blutkreislauf, welche nach Wöhler's wichtiger Entdeckung in diesem schnell zu kohlensauren Alkalien oxydirt werden. Es ist indess von Buchheim<sup>1)</sup> und Piotrowski<sup>2)</sup> nachgewiesen worden, dass viele organische Säuren, wie Essigsäure, Weinsäure, Citronensäure, Aepfelsäure, Milchsäure etc. ebenso leicht und vollständig oxydirt werden wie ihre Alkalisalze und daher in den Harn nur zum geringsten Theil, oft kaum in Spuren übergehen. Die Frage der Beförderung der Oxydationsprozesse im Thierkörper durch eine erhöhte Alkaleszenz des Blutes kann sonach nicht als entschieden gelten, und es war angezeigt, sich aus anderem Gesichtspunkte mit derselben von Neuem zu beschäftigen. So habe ich denn den Einfluss einer erhöhten Alkaleszenz des Blutes auf die Ausscheidung des Phenols bei Hunden einer Prüfung unterzogen. Den Maassstab für die erhöhte Alkaleszenz des Blutes ergab die alkalische Beschaffenheit des Harns, und diese wurde erreicht durch Gaben von kohlensaurem oder doppeltkohlensaurem Natron, das den Thieren mit der Nahrung verabreicht und von ihnen stets ohne Widerstreben verzehrt wurde.

Bevor das Resultat der Fütterungen mit Phenol und Alkali mitgetheilt wird, ist es nöthig, das Verfahren anzugeben, das zur Erreichung dieses Resultats gedient hat.

Zu den Versuchen wurden Hündinnen von 15—30 Kgrm. Körpergewicht benutzt, welche durch eine Nahrung von Fleisch, Speck und Wasser nahezu auf Körpergleichgewicht erhalten wurden. Die

<sup>1)</sup> Arch. f. physiol. Heilk. N. F. Bd. I. S. 122 ff. 1857. — Vgl. auch Arzneimittellehre, 3. Aufl., S. 177. 1878.

<sup>2)</sup> De quorundam acidorum organicorum in organismo humano mutationibus. Dorpat 1856.

Nahrung wurde stets abgekocht, und diese Art der Fütterung erwies sich als äusserst vortheilhaft, um den Thieren differente Sachen, auch von recht widerwärtigem Geschmack, beizubringen; sie verzehrten mit ihrer Fleisch- und Speckabkochung stets Alles, was ihnen noch sonst mit dieser gereicht wurde. An den Alkalifütterungstagen erhielten die Thiere Alkali und Futter gewöhnlich in 2 Portionen, die erste kleinere Mittags und die zweite grössere Abends.

Die Thiere waren so abgerichtet, dass sie den Harn 24 Stunden lang hielten; sie befanden sich übrigens den grössten Theil des Tages in einem etwas abschüssig gestellten Käfig mit Blechschieblade, so dass wenn, wie es an den Alkalifütterungstagen mitunter vorkam, sie den Harn nicht hielten, derselbe doch vollständig gesammelt werden konnte. Für gewöhnlich wurden sie täglich einmal (um die Mittagszeit) catheterisirt; nur an den Alkalifütterungstagen zwei Mal (Mittags 12 Uhr und Abends 8 Uhr). Der vollständig gesammelte Harn von je 24 Stunden wurde nunmehr auf ein rundes Volumen gebracht; ein aliquoter Theil (200—300 Ccm.) wurde davon abgenommen und mit einer entsprechenden Menge (30—50 Ccm.) Salzsäure destillirt und zwar so lange, bis Proben neuen Destillats mit Bromwasser keine Trübung mehr gaben. Sodann wurde das gesammte Destillat filtrirt, im mit den Proben vereinigten Filtrat das Phenol als Tribromphenol durch Fällung mit Bromwasser erhalten. Das Tribromphenol wurde auf ein Filter gesammelt, gewaschen, getrocknet und über conc. Schwefelsäure bis zu constantem Gewicht aufbewahrt. Häufig übrigens wurde der Harn von 2 auf einander folgenden Tagen resp. ein aliquoter Theil von jedem zusammen destillirt. — Dieselbe Methode, welche den Phenolgehalt des Harns ermitteln liess, diente auch zur jedesmaligen genauen Bestimmung des Gehalts der verfütterten Phenollösung an Phenol.

Sobald das Thier Mittags catheterisirt worden, wurde es regelmässig (noch vor der Bestimmung des Körpergewichts und vor der Fütterung) auf einige Zeit in's Freie geführt; es entleerte dann die Fäces in eine untergehaltene Schale. Wenn es das aber nicht that — und die Thiere hielten den Koth oft 4, 5 Tage lang und länger —, so habe ich es sehr zweckmässig gefunden, ihnen die Fäces per Clyisma zu entnehmen. Man bedient sich dazu einfach des Hegar'schen Trichterapparats oder eines Irrigators, führt die Spitze, in welche der Schlauch ausläuft, dem stehenden Thier über den

Sphincter ani hinein und lässt ca. 400—500 Ccm. kalten Wassers in das Rectum hineinlaufen. Die Thiere haben es jetzt meist sehr eilig hinauszukommen und entleeren nun zunächst die schwach kothig tingirte eingepumpte Flüssigkeit und dann die geballten Fäces. Bei einiger Uebung kann man beides leicht und vollständig auffangen und so täglich den gerade gebildeten Koth zur Untersuchung erhalten; ich habe beispielsweise einem Hunde an 3 Tagen hintereinander die Fäces auf diese Weise entnommen. Die Fäces wurden zur Prüfung auf Phenol mit Wasser verrieben, durchgeseiht und mit HCl destillirt; in dem sorgfältig filtrirten Destillat wurde das Phenol ebenfalls durch Bromwasser — wie schon erwähnt, stets mit negativem Erfolge — nachzuweisen versucht.

Das Resultat der Phenol- und der Phenol- und Alkalifütterungen ergibt die gleich genauer zu besprechende Tab. I.

Tabelle I.

Futter: 450 Grm. Fleisch + 50 Grm. Speck mit 150 Ccm. Wasser abgekocht; dann noch 100—200 Wasser.

Datum.	Futter:		Körpergewicht in Kilogr.	H a r n.					
	Phenol.	Alkali.				Zur Untersuchung entnommen:		Im Gesamtharn ausgeschied. Phenol:	
				Menge.	Spec. Gew.	Menge.	Darin Tribromphenol = Phenol.	Absolute Menge.	pCt.
1878.									
24. Juni	—	—	14,96	500	1028	125	Spuren.	—	—
25. -	—	—	15,04	500	1026,2	125		—	—
26. -	0,1569	—	15,05	500	1023,3	—		—	—
27. -	0,1569	—	15,08	500	1023	125		—	—
28. -	0,1569	—	15,09	500	1023	125		—	—
29. -	0,1569	—	15,11	500	1023	125	0,154 = 0,0437	0,1748	30,38
30. -	0,4184	—	15,07	500	1025,8	125			
1. Juli	0,523	—	15,02	500	1024	125			
2. -	0,523	—	15,05	500	1025,8	125			
3. -	0,602	—	15,05	500	1022,7	125			
4. -	0,602	—	15,06	500	1025	125	0,6185 = 0,1756	0,7024	58,03
5. -	0,602	6,5	15,04	500	1028,5	125			
6. -	0,602	6,5	15,02	520	nicht best.	130			
7. -	0,602	9,0	15,05	610	1034,5	152,5			
8. -	0,602	4+6	14,96	520	1037,3	130			
9. -	0,602	3+7	15,05	600	nicht best.	150	0,77 = 0,2186	0,8744	72,62
10. -	0,602	3+7	15,0	700	nicht best.	175			
11. -	—	—	15,04	?	—	100			

Für die Betrachtung der Wirkung der Fütterung mit Phenol und Alkali (kohlen saurem Natron) gegenüber der Fütterung mit Phenol allein ist es zunächst erforderlich, aus der Tab. I. die ersten

5 Phenolfütterungstage wegzulassen. Man muss sich erinnern, dass die Menge des ausgeschiedenen Phenols mit der Menge des eingegebenen absolut und relativ wächst. Es wäre daher unzutraglich, die hohe Ausscheidungsgrösse bei der Phenol- und Alkali-Fütterung nach verhältnissmässig grosser Eingabe (0,602 Grm.) der geringen Ausscheidungs menge nach geringer Eingabe (0,1569—0,4184 Grm.) entgegenzuhalten: es würde damit für unsere Frage nichts bewiesen. Dagegen können anstandslos die Dosen von 0,523 Grm. Phenol schon mit verwerthet werden; denn während die Ausscheidung von 30,38 pCt. nach 0,5753 Grm. Phenol auf 52,27 pCt. nach 1,046 Grm. in die Höhe schnellte, steigt sie nach Eingabe von 1,204 Grm. in den nächstfolgenden 2 Tagen nur noch auf 58,03 pCt. Die letztgenannte Dosis bleibt aber die constant weitergegebene und es müssen sich hiernach vergleichsfähige Daten ergeben.

Vergleicht man nunmehr die Phenol- + Alkali-Tage mit den Phenol-Tagen, so ergibt sich eine fortlaufende, ganz unzweifelhafte Steigerung der Phenol-Ausscheidung an jenen. Während bei Phenolfütterung allein 52,27 und 58,03 pCt. des eingegebenen Phenols als solches wieder ausgeschieden wurden, wurden bei Phenol- + Alkali-Fütterung und bei derselben Phenoldosis 65,11—73,58 und 72,62 pCt. wiedererhalten [es ist immer der Harn von 2 Tagen zusammen untersucht worden<sup>1)</sup>]. Noch viel deutlicher tritt dies Resultat hervor, wenn man die Durchschnittswerthe der Phenol- und der Phenol- + Alkali-Periode berechnet. Das Thier erhielt in 4 Tagen im Ganzen 2,25 Grm. Phenol und schied davon wieder aus 1,2492 Grm. = 55,51 pCt. An 6 folgenden Tagen erhielt dasselbe Thier zusammen 3,612 Grm. Phenol und dazu täglich 6,5 bis 10,0 Grm. kohlensaures Natron; von dem eingegebenen Phenol aber wurden ausgeschieden 2,544 Grm. = 70,44 pCt. Eine Erhöhung der Alkaleszenz des Blutes erhöht also auch die Grösse der Phenolausscheidung. Während wir davon ausgingen, dass mit der Steigerung der Alkaleszenz des Blutes auch die Oxydationsprozesse im Körper des Thiers eine Steigerung erfahren würden, ist das Umgekehrte eingetreten: eine erhebliche Verminderung der

<sup>1)</sup> Die Ausscheidung des eingegebenen Phenols war stets in 24 Stunden beendet, oder um einen präziseren Ausdruck zu gebrauchen, der Harn des zweiten der Fütterung folgenden Tages enthielt nie mehr Phenol (vergl. in Tab. I. den 17. und 18., in Tab. II. den 11. und 12., in Tab. III. den 10. und 11. Versuchstag).

Oxydation des Phenols, demnach eine vermehrte Wiederausscheidung desselben.

Eine zweite Versuchsreihe, auf die gleiche Weise wie die erste an einem andern Thier angestellt, um das überraschende Ergebniss der ersten Reihe nochmals zu prüfen resp. zu sichern, ergab ein ganz gleiches Resultat (vergl. Tab. II.), welches besonders hervortritt, wenn wir wieder die Durchschnitte der Phenol- und der Phenol- + Alkali-Periode mit einander vergleichen. An 4 Tagen wurden zusammen 2,408 Grm. Phenol gegeben und davon wieder ausgeschieden 43,6 pCt. An 6 darauf folgenden Tagen wurden zusammen 3,808 Grm. Phenol und täglich 10 Grm. Alkali gegeben und vom Phenol wieder ausgeschieden  $2,144 = 56,56$  pCt. Es muss bemerkt werden, dass bei einzelnen Thieren bei derselben Phenoldosis die Ausscheidungsgrösse nicht constant zu sein, sondern erheblichen Schwankungen zu unterliegen scheint: so wurden bei derselben Dosis am 2. und 3. Versuchstag zusammen 35,08, am 4. und 5. dagegen 52,12 pCt. Phenol wieder ausgeschieden. Nichtsdestoweniger bleibt das Resultat prägnant genug: jedenfalls hatte die Erhöhung der Alkalescentz des Blutes keine Verringerung der Phenolausscheidung, keine Erhöhung der Oxydation desselben zur Folge gehabt.

Tabelle II.

Futter: 450 Grm. Fleisch + 50 Grm. Speck mit 100 — 200 Ccm. Wasser abgekocht. Dann noch 100 — 200 Wasser.

Datum.	F u t t e r:		Körper- gewicht in Kilogr.	Ge- samt- menge.	H a r n .			
					Zur Untersuchung entnommen:		Im Gesammtharn ausgeschiedenes Phenol:	
	Phenol.	Alkali.			Menge.	Darin Tribrom- phenol = Phenol.	Absolute Menge.	pCt.
1878.								
19. Juli	—	—	15,04	500	250	—	—	—
20. -	0,6025	—	14,79	500	125	0,3725 = 0,1057	0,4228	35,08
21. -	0,6025	—	14,56	500	125			
22. -	0,6025	—	14,49	500	125	0,555 = 0,157	0,628	52,12
23. -	0,6025	—	14,39	500	125			
24. -	0,6025	4+6	14,32	600	150	0,654 = 0,1857	0,7428	61,64
25. -	0,6025	4+6	14,44	700	175			
26. -	0,651	4+6	14,44	750	250	0,4155 = 0,118	0,354	54,37
27. -	0,651	4+6	14,3	520	260	0,6185 = 0,1756	0,3512	53,95
28. -	0,651	4+6	14,36	600	150	0,613 = 0,174	0,696	53,45
29. -	0,651	4+6	14,36	600	150			
30. -	—	—	14,39	500	250	—	—	—



Eine dritte Reihe endlich wurde mit der Modification ausgeführt, dass den Tagen, an welchen der Harn durch Darreichung von Alkali alkalisch gemacht wurde, Tage entgegengestellt wurden, an welchen das Thier neben Phenol Säure erhielt, und zwar bediente ich mich der Salzsäure. Ich glaubte durch diese Anordnung die Ausschläge zwischen den beiden Perioden noch deutlicher machen zu können. Der Erfolg entsprach dieser Erwartung nicht ganz, in dessen bestätigte er doch die eben berichteten Thatsachen (vergl. Tab. III.).

Tabelle III.

Futter: 800 Grm. Fleisch + 75 Grm. Speck mit 200 Ccm. Wasser abgekocht; dann noch 100—200 Wasser.

Datum.	Futter:			Körpergewicht in Kilogr.	H a r n .				
	Phenol.	Säure.	Alkali.		Gesamtmenge.	Zur Untersuchung entnommen: Menge.	Darin Tribromphenol = Phenol.	Im Gesammtharn ausgeschied. Absolute Menge.	Phenol: pCt.
1878.									
23. Novbr.	—	—	—	31,6	700	233	—	—	—
24. -	0,651	1,5	—	31,51	600	300	0,667 = 0,1894	0,3788	58,18
25. -	0,651	2,0	—	31,74	700	175	0,67 = 0,1902	0,7608	58,43
26. -	0,651	2,0	—	31,66	600	150			
27. -	0,651	2,0	—	31,74	700	175	0,62 = 0,176	0,704	54,07
28. -	0,651	2,0	—	31,49	500	125			
29. -	0,651	—	4+6	31,56	700	350	0,817 = 0,232	0,464	71,27
30. -	0,651	—	6+6	31,64	Aufsammlung des Harns verunglückt.				
1. Decbr.	0,685	—	6+6	31,74	820	205	0,7295 = 0,2071	0,8284	60,46
2. -	0,685	—	6+6	31,81	860	215			
3. -	—	—	—	31,65	600	300	—	—	—

Das Thier erhielt an 5 Tagen zusammen 3,255 Grm. Phenol und dazu täglich 1,5—2,0 Grm. der officinellen Salzsäure in 10 procentiger Lösung; es wurden ausgeschieden 1,8436 Grm. Phenol = 56,06 pCt. Darauf erhielt das Thier an 3 Tagen täglich 10 bis 12 Grm. doppeltkohlens. Natron und zusammen 2,021 Grm. Phenol. Von diesen wurden wieder ausgeschieden 1,2924 Grm. = 63,94 pCt. Uebereinstimmend zeigen also alle diese Versuche, dass Alkalien die Oxydation des Phenols nicht befördern, seine Ausscheidung also nicht vermindern; es stellte sich vielmehr heraus, dass bei Gabe von Alkalien neben Phenol von diesem in der Regel mehr ausgeschieden, also weniger verbrannt wird.

Die eben ermittelten Thatsachen schienen die Annahme, dass Alkalien die Oxydationsprozesse im Thierkörper befördern, zu wider-

legen. Jene Thatsachen liessen indess noch eine andere Deutung zu. In den Körper eingeführtes Phenol geht, wie Baumann<sup>1)</sup> gefunden, in demselben in die ungiftige gepaarte Verbindung, die Phenolätherschwefelsäure über, welche als phenolätherschwefelsaures Alkalisalz ausgeschieden wird. Nach an Kaninchen angestellten Versuchen kommt aber Christiani<sup>2)</sup> zu dem Schluss, „dass die im Thierkörper einmal gebildete Phenolschwefelsäure nicht etwa wieder einer Zersetzung unterliege, sondern in der Hauptmenge wirklich ausgeschieden werde“. Man konnte sich nun vorstellen, dass zwar das Phenol zersetzlich ist, dass aber die Zufuhr von Alkalien die Bildung des unzersetzlichen phenolätherschwefelsauren Salzes befördere und demgemäss die Phenolausscheidung steigern. Wenn diese Annahme berechtigt sein sollte, so musste zunächst ihre Voraussetzung, dass phenolätherschwefelsaures Alkali im Thierkörper keine Zersetzung erleidet, für den Hund sichergestellt werden.

Es wurde demgemäss an einen Hund phenolätherschwefelsaures Kalium verfüttert. Das Salz wurde genau nach Baumann's<sup>3)</sup> Angaben dargestellt und in absolutem Alkohol aufbewahrt. Auf diese Weise hielt sich dasselbe mehrere Monate vollkommen unzersetzt; trocken aufbewahrt dagegen zeigte es schon nach wenigen Tagen Zeichen von Zersetzung. Jedesmal, wenn das Salz dem Thierkörper einverleibt werden sollte, wurde es aus dem Alkohol entnommen, durch Pressen möglichst getrocknet, ca. 1 Grm. davon ungefährr abgewogen und in 100 Ccm.  $H_2O$  gelöst. Von diesen wurden 10 Ccm. mit einer Pipette abgehoben, auf 100 Ccm. verdünnt und nun zunächst, um zu erfahren, ob das Salz unzersetzt sei, ohne Säure destillirt; wenn das Destillat mit Bromwasser keine Trübung gab, wurden in den Kolben jetzt 20—30 Ccm. HCl zugegeben und so lange destillirt, bis in Proben neuen Destillats kein Phenol mehr nachweisbar war. So erfuhr ich genau den Gehalt der an das Thier zu verfütternden Lösung an Phenol, woraus leicht der Gehalt dieser Lösung an phenolätherschwefelsaurem Kalium zu berechnen war. In dem genau per Catheter aufgesammelten Harn des der Fütterung folgenden Tages wurde der Gehalt an Phenol wie gewöhnlich bestimmt.

<sup>1)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. XIII. S. 285 ff.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. II. S. 286.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. II. S. 336.

Es ist mir beim Trocknen des Tribromphenol in dieser Versuchsreihe zuerst, aber häufig begegnet, dass das ganz in der gewöhnlichen Form ausgefällte und auf's Filter gebrachte Tribromphenol beim Trocknen unter einer Glasglocke (nie beim Trocknen unter der Luftpumpe über conc.  $\text{SO}_3$ ) eine schmierige Beschaffenheit annahm, welche eine Wägung desselben unmöglich machte. Auf Verunreinigung mit Bromoform oder mit fetten Säuren kann diese Beschaffenheit des Tribromphenol nicht bezogen werden, da es in gleicher Weise schmierig häufig erhalten wurde aus den Lösungen des Salzes selbst und aus den der Fütterung mit dem Salz entsprechenden Harnen. Man könnte an eine Verunreinigung mit Orthokresol denken; nur bliebe dann unerklärt, warum diese schmierige Beschaffenheit nicht constant auftrat, sondern bei demselben Präparat einmal da war, ein ander Mal wieder nicht.

Ein Hund von 31,5 Kilogramm. Körpergewicht erhielt also mit der Nahrung phenolätherschwefelsaures Kalium, nachdem ich mich überzeugt hatte, dass der normale Harn desselben kein Phenol enthielt; das Salz wurde mit dem Futter anstandslos verzehrt. Das Thier erhielt am ersten Tage 1,177 Grm. des Salzes, entsprechend 0,522 Grm. Phenol; es schied wieder aus 0,177 Grm. Phenol = 33,9 pCt. An einem andern Tage erhielt das Thier 1,217 Grm. phenolätherschwefelsaures Kalium, entsprechend 0,54 Grm. Phenol und schied davon aus 0,1956 Grm. Phenol = 36,22 pCt. An einem dritten Tage endlich erhielt das Thier 1,1549 Grm. des Salzes (= 0,5121 Grm. Phenol) und schied 0,3076 Grm. Phenol = 60,06 pCt. wieder aus. Das phenolätherschwefelsaure Kalium wird demnach nicht unverändert wieder ausgeschieden, es wird vielmehr im Körper des Hundes zersetzt.

Es kam nun darauf an, zu erfahren, ob diese Zersetzung nicht etwa schon im Magen unter Einfluss des Magensaftes vor sich gehe, so dass alsdann statt des Salzes das Phenol als solches zur Wirkung komme. Zu diesem Zweck liess ich einen künstlichen Hundemagensaft, von dessen Wirksamkeit ich mich vorher überzeugt hatte, 24 St. lang bei 40° C. auf eine wässrige Lösung von 0,6 Grm. phenolätherschwefelsaures Kalium einwirken; destillirte dann, nachdem ich das Ganze mit kohlensaurem Natron genau neutralisirt hatte, ohne Säure und fand nur eine äusserst geringe Menge von Phenol, die sich als Tribromphenol kaum auf das Filter bringen

liess und auf das Ganze berechnet, etwa 2—3 Milligramm betragen mochte. Im Hundemagen wird also phenolätherschwefelsaures Kalium nicht zersetzt. Noch directer zeigte dies übrigens ein Versuch, in welchem ich dem Hunde eine wässrige Lösung von 1,0879 Grm. des Salzes, entsprechend 0,4824 Grm. Phenol, subcutan injicirte. Es wurden darauf durch den Harn wieder ausgeschieden 0,149 Grm. Phenol = 30,88 pCt. Es versteht sich, dass auch der Koth hierbei stets controlirt wurde: es wurde aber nie Phenol in demselben gefunden. — Die analytischen Belege enthält Tab. IV.

Tabelle IV.

Futter: 800 Grm. Fleisch + 50 Grm. Speck mit 200 Ccm. Wasser  
abgekocht; dann noch 100—200 Ccm. Wasser.

Datum.	Phenoläther- schwefelsaures Kalium = Phenol.	Körper- gewicht in Kilogr.	H a r n .				
			Ge- sammt- menge.	Zur Untersuchung entnommen:		Im Gesammtharn ausgeschied. Phenol:	
				Menge.	Darin Tribrom- phenol = Phenol.	Absolute Menge.	pCt.
1879.							
19. Febr.	—	—	870	200	—	—	—
20. -	1,177 = 0,522	30,84	1000	333,3	0,209 = 0,059	0,177	33,9
21. -	—	30,54	600	300	—	—	—
23. -	1,217 = 0,54	30,59	600	300	0,3445 = 0,0978	0,1956	36,22
1. März	1,1549 = 0,5121	30,52	800	200	0,271 = 0,0769	0,3076	60,06
19. -	1,0879 = 0,4824	—	1100	220	0,105 = 0,0298	0,149	30,88

Aus den letztmitgetheilten Versuchen geht hervor, dass in den Körper des Hundes eingeführtes phenolätherschwefelsaures Kalium denselben nicht unverändert wieder verlässt, sondern in ihm und zwar nicht schon im Magen eine Zersetzung resp. Oxydation erleidet. Es kann sonach aus den Fütterungen mit diesem Salz nichts für jene vorhin aufgestellte Hypothese gefolgert werden zur Erklärung der Thatsache, dass die Phenolausscheidung durch eine erhöhte Alkaleszenz des Blutes gesteigert wird. Diese Thatsache aber widerspricht der Lehre von dem befördernden Einfluss der Alkaleszenz des Blutes auf die Oxydationsprozesse im Organismus.

Angesichts dieser unerwarteten Ergebnisse nach der Fütterung der Hunde mit Phenol und Alkali schien es nun doch geboten, die Frage selbst wieder aufzunehmen, was eigentlich aus demjenigen Theil des Phenols wird, welcher im Körper des Hundes nach Phenoleinführung verschwindet. Und es war hier zunächst zu prüfen, ob

wirklich nach Fütterung resp. Vergiftung der Thiere mit Phenol die Bildung von Oxalsäure eintritt. Salkowski<sup>1)</sup> hat schon vor mehreren Jahren die Vermuthung ausgesprochen, dass das Phenol im Organismus wohl zu Oxalsäure oxydirt wird; er hat auch einige diesbezügliche Versuche angestellt und im Blute von mit Phenol vergifteten Kaninchen Oxalsäure nachgewiesen. Da diese Versuche nicht entscheidender Natur und nur an Kaninchen angestellt waren, so habe ich dieselben wieder aufgenommen und eine Anzahl Oxalsäurebestimmungen im Harn und im Blut normaler und mit Phenol gefütterter resp. vergifteter Hunde ausgeführt.

Was die Methode dieser Bestimmungen betrifft, so habe ich mich anfangs zum quantitativen Nachweis der Oxalsäure im Harn des bekannten Neubauer'schen<sup>2)</sup> Verfahrens bedient. Da sich dasselbe indess als recht umständlich und zeitraubend erwies, versuchte ich es in der Folge etwas anders. 100 Ccm. des zu untersuchenden Harns wurden mit HCl stark angesäuert und mit Aether erschöpft. Der Aether wird abdestillirt, die letzten Reste desselben auf dem Wasserbade verjagt. Der mit etwas H<sub>2</sub>O aufgenommene Rückstand wird filtrirt, das Filtrat mit H<sub>3</sub>N alkalisch gemacht und mit Chlorcalciumlösung versetzt. Der entstandene Niederschlag von Kalkoxalat wird auf's Filter gebracht, sorgfältig gewaschen, im Platintiegel geglüht und als Aetzkalk gewogen.

Als ich indess untersuchte, wie viel mittels dieser Methode von vorher in den Harn hineingethaner Oxalsäure wieder erhalten wird, ergab sich, dass von der so zugefügten nur  $\frac{1}{17}$  —  $\frac{1}{4}$  wieder erschien. Ich war daher sehr froh, als ich bei Literaturnachforschungen auf ein Verfahren aufmerksam wurde, das Buchheim<sup>3)</sup> vor mehr als 20 Jahren (1857) bereits angewendet hat, als er mit Piotrowski Untersuchungen über den Uebergang einiger Säuren (so auch der Oxalsäure) in den Harn anstellte. Die Genauigkeit seines Verfahrens ergibt sich daraus, dass er von 1 Grm. in den Harn hineingethaner Oxalsäure 0,93 Grm. wiederfand. Ich selbst habe von 0,1 Grm. dem Harn zugefügter Oxalsäure einmal (0,0275 Grm. Aetzkalk =) 0,0441 Grm., ein ander Mal (0,0325 Grm. Aetzkalk =) 0,0522 Grm. Oxalsäure wiedergefunden. Das Verfahren

<sup>1)</sup> Arch. f. d. ges. Phys. Bd. V. S. 335 ff.

<sup>2)</sup> Neubauer und Vogel, Anl. z. Harnanalyse. VI. Aufl. 1872. S. 115, 216.

<sup>3)</sup> Arch. f. phys. Heilk. N. F. Bd. I. S. 122 ff. 1857.

ist folgendes: der gesammte filtrirte Harn wird mit  $\text{H}_3\text{N}$  schwach alkalisch gemacht, bis auf etwa  $\frac{1}{6}$  eingedampft, mit Essigsäure stark angesäuert und mit etwas Chlorcalciumlösung versetzt. Der erhaltene Niederschlag wird nach mehrtägigem Stehen auf ein kleines Filter gesammelt, zwischen Papier ausgepresst, in  $\text{HCl}$  gelöst bis auf die auf dem Filter zurückbleibende Harnsäure, das Filtrat mit  $\text{H}_3\text{N}$  neutralisirt und dann mit etwas Essigsäure angesäuert. Der ausgeschiedene oxalsaure Kalk wird abfiltrirt, bei  $120^\circ \text{C.}$  getrocknet, im Platintiegel geglüht und als Aetzkalk gewogen.

Alle diese 3 Methoden wurden angewandt und die Resultate waren die folgenden. Nach der Neubauer'schen Methode wurden 3 Bestimmungen ausgeführt. Im normalen Hundeharn von 2 Tagen wurde keine Oxalsäure gefunden, ebenso wenig im Harn von einem Tage, an welchem das Thier 0,602 Grm. Phenol erhalten hatte. Dagegen wurde in dem Harn von 2 anderen Tagen, an deren jedem an das Thier 0,602 Grm. Phenol verfüttert worden, zusammen 0,016 Grm., für jeden Tag also 0,008 Grm. Oxalsäure gefunden (von den 1130 Ccm. Gesammtharn beider Tage wurden 500 Ccm. zur Analyse verwandt; in diesen wurde 0,0045 Grm. Aetzkalk gefunden).

Nach dem veränderten Verfahren, welches ich später einschlug und oben beschrieben habe, wurde ein normaler Harn untersucht: in 100 Ccm. desselben fanden sich 0,0035 Grm. Aetzkalk = 0,0056 Grm. Oxalsäure. — Auf dieselbe Art wurde normales Hundeblut und Blut nach einer Phenolvergiftung untersucht. Einem Hunde wurde Blut aus der linken Carotis entnommen, sodann ihm 3,5 Grm. Phenol in wässriger Lösung in die Bauchhöhle injicirt und nach einer Stunde etwa, während deren das Thier immer stärkere und allgemeiner werdende Zuckungen bekommen hatte, unter denen es auch nach  $1\frac{1}{4}$  Stunde starb, eine grössere Portion Blut aus derselben Arterie entleert. Beide Blutportionen wurden sofort nach ihrer Entleerung aus dem Blutgefäss zur Verhinderung der Gerinnung kräftig geschlagen und durch Eintragen in 4—5faches Volum kochenden Wassers enteiwesst. Das Filtrat jeder der beiden Blutportionen wurde sodann auf je ca. 10 Ccm. eingedampft, der Rückstand mit etwas  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und nun so behandelt, wie ich angegeben habe. Mit Chlorcalciumlösung entstand bei beiden Blutportionen ein Niederschlag, der auch auf Essigsäurezusatz nicht

schwand, aber doch wie Kalkoxalat nicht aussah, vielmehr auf durch Essigsäure freigemachte Fettsäuren gedeutet werden konnte. Dass der Niederschlag in der That aus solchen bestand, ergab sich durch Schütteln der Flüssigkeit mit Aether: die Fettsäuren lösten sich darin und es entstand eine zweigetheilte, aber ganz klare Flüssigkeit und zwar in beiden Blutportionen. Es liess sich also weder im normalen noch im mit Phenol vergifteten Hundeblut Oxalsäure nachweisen.

Nach der Buchheim'schen Methode endlich wurde der Harn eines Hundes untersucht, der an den entsprechend vorhergehenden Tagen 1,0—2,0 Grm. Phenol mit der Nahrung erhalten hatte. Es sind das Dosen, welche die Thiere nicht mehr gut vertragen: das Thier erbrach das Genossene häufig bald — was übrigens der Genauigkeit der Dosirung keinen Abbruch that, denn es frass das Erbrochene stets mit quantitativer Genauigkeit wieder auf —, es bekam Zittern und leichte Zuckungen in den Hinterextremitäten, konnte sich schwer auf den Beinen halten und fühlte sich überhaupt mehrere Stunden sehr unbehaglich.

Am 1. Tage erhielt das Thier 1,0 Grm. Phenol mit der Nahrung: im Harn fanden sich 0,0125 Grm. Aetzkalk = 0,02 Grm. Oxalsäure. Am 2. Tage bekam der Hund 1,5 Grm. Phenol; im Harn fanden sich 0,05 Grm. Aetzkalk = 0,0803 Grm. Oxalsäure. Am 3. Tage erhielt das Thier 2,0 Grm. Phenol und es fanden sich 0,028 Grm. Aetzkalk = 0,0449 Grm. Oxalsäure und nach am 4. Tage gereichten 2,0 Grm. Phenol ergab die Bestimmung 0,0245 Grm. Aetzkalk = 0,0393 Grm. Oxalsäure.

Die mitgetheilten Versuche führen zu dem Schluss, dass eine Oxydation des eingeführten Phenols zu Oxalsäure nicht nachweisbar ist<sup>1)</sup>. Zunächst zeigen dieselben, dass im Blute des Hundes nach Phenolvergiftung Oxalsäure nicht vorhanden ist. Wenn nun auch auf diese Thatsache kein so grosses Gewicht zu legen sein möchte — es kann viel Oxalsäure durch den Harn ausgeschieden werden, ohne dass sich im Blut, in welchem sie sich nicht anhäufen kann, viel davon findet —, so muss doch den positiven Ergebnissen

<sup>1)</sup> In neuester Zeit hat auch Schaffer (Journ. f. pract. Chem. Bd. 18 Hft. 5 u. 6) Oxalsäurebestimmungen an Hunden nach Phenolfütterungen ausgeführt und ist zu denselben Resultaten gekommen wie ich. Meine diesbezüglichen Versuche sind beendet gewesen, bevor die Publication Schaffer's erschienen ist.

der letzterwähnten 4 Phenolfütterungstage entgegengehalten werden, dass sich auch im normalen Harn jenen Zahlen gegenüber nicht unerhebliche Mengen Oxalsäure vorfinden. In 100 Ccm. Hundeharn fanden sich 0,0056 Grm. Oxalsäure, im Gesamtharn von 24 Stunden also, wenn man ihn bei einem mittelgrossen Hund auf 300—400 Ccm. annimmt, 0,0168—0,0224 Grm. Oxalsäure. Diese Menge wurde an den 4 Phenolfütterungstagen zwar, aber doch nur an einem (dem 2.) erheblicher überschritten.

Wenn nun diese Versuche auch übereinstimmend nachweisen, dass das Endproduct der Veränderung desjenigen Theils des Phenols, welcher im Körper des Hundes nach Fütterung mit dieser Substanz verschwindet, dass das Endproduct nicht Oxalsäure ist, so kann damit natürlich nicht endgültig ausgeschlossen werden, dass das eingeführte Phenol überhaupt nicht zu Oxalsäure oxydirt werde. Man könnte immerhin, besonders in Anbetracht einiger ganz positiver Ergebnisse der Oxalsäurebestimmungen, daran denken, dass die aus dem Phenol etwa gebildete Oxalsäure schnell weiter zu Kohlensäure und Wasser oxydirt und daher im Harn nicht weiter nachweisbar werde. Es wäre übrigens auch ganz wohl möglich, dass ein Theil des Phenols im Thierkörper direct zu Kohlensäure und Wasser verbrannt würde. Die letzterwähnten Hypothesen werden vorerst durch Versuche nicht entschieden werden können. In neuerer Zeit sind aber auch Thatfachen bekannt geworden, welche auf andere Zersetzungsarten des Phenols hinweisen. Salkowski<sup>1)</sup> hatte bei Darmunterbindungen von Hunden beobachtet, dass bedeutend viel mehr Schwefelsäure mit dem Harn ausgeschieden wurde, als durch das mitausgeschiedene Phenol und Indican gebunden sein konnte; und Schaffer<sup>2)</sup> hatte gefunden, dass nach Phenolfütterungen die Menge der bei der Phenolausscheidung gebildeten gepaarten Schwefelsäure mehr betrug, als dem wirklich ausgeschiedenen Phenol entsprach. Es hätte sich wohl verlohnt, weiter den Producten der Oxydation des Phenols nachzuforschen. Alle in dieser Richtung begonnenen Versuche habe ich indess abgebrochen, nachdem Baumann und Preusse<sup>3)</sup> inzwischen gezeigt haben, dass ein grosser Theil des Phenols im Thierkörper in Hydrochinon

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 73. S. 419.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. III. S. 156 ff.



übergeht: ein Vorgang, der doch auch als Oxydation des Phenols aufgefasst werden muss. —

Es erübrigt mir, Herrn Prof. Salkowski für seine stete Theilnahme und Unterstützung bei diesen Untersuchungen herzlichen Dank zu sagen.

---

## XIV.

### Ueber Endarteriitis chronica.

Von Prof. S. Talma in Utrecht.

(Hierzu Taf. VI.)

---

Unsere Kenntniss von der Endarteriitis chronica schien mir noch mangelhaft, ungeachtet der Untersuchungen von Männern wie Rokitansky, Donders, Jansen, Virchow, Langhans, Koster u. s. w. Deswegen fasste ich den Entschluss, sie zum Gegenstande meiner Studien zu wählen und ich bereute dies nicht. Das Resultat meiner Untersuchungen mache ich hiermit bekannt. In mancher Beziehung sind Lücken geblieben wegen Mangel an Material: ich hoffe, diese Lücken einst ausfüllen zu können.

Die Kenntniss des Wachsthum's der normalen Intima schien mir für die Genese der pathologischen Veränderungen unentbehrlich: darum begann ich mit der Untersuchung der Intima des neugeborenen Kindes.

Wenn man die Aorta eines neugeborenen Kindes kurz nach dem Tode in Chromsäure legt, so behält man sehr schön das Endothel. Unter diesem Endothel, wovon ich nichts Besonderes zu erwähnen habe, folgt derjenige Theil der Intima, wovon mir Besonderheiten in der Structur deutlich geworden sind, die bisher unbekannt geblieben zu sein scheinen. Dieser Theil der Intima besteht aus sehr dünnen Schichten, die von einander unterschieden werden können durch die verschiedene Längsrichtung der sie zusammensetzenden Elemente. Unter dem Endothel bestehen diese Schichten aus Spindelzellen (Fig. 1) mit grossem Kern und einem, zwei oder drei Kern-