

Fig. 5. Schnitt durch den hinteren Vierhügel eines rechts operirten Kaninchens; der linke Vierhügel erscheint kleiner, als der rechte; untere Schleife und Bogenfasern zeigen einen ziemlich erheblichen Faserausfall; hinteres Längsbündel und Bindearm zeigen keine Veränderung.

Fig. 6. Leitungsbahnen der hinteren Acusticuswurzel und des Nervus opticus. (Schema.) H Sph Hörsphäre (Schläfenlappen). S Spb Sehsphäre (Occipitallappen). c g e Corpus geniculatum externum. c g i Corpus geniculatum internum. c q a vorderer Vierhügel. c q post hinterer Vierhügel. h n VIII hintere Acusticuswurzel. Nerv II Nervus opticus mit Chiasma und Tractus opticus. c t Corpus trapezoides. O s obere Olive. M o Medulla oblongata.

---

### III.

## Ueber das Verhalten des sogenannten Saccharin im Organismus.

Von Prof. E. Salkowski.

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

---

Unter dem Namen „Saccharin“<sup>1)</sup> hat kürzlich C. Fahlberg<sup>2)</sup> eine durch ihren süßen Geschmack ausgezeichnete Verbindung, die er vor einigen Jahren in Gemeinschaft mit J. Remsen<sup>3)</sup> entdeckt hat, zur Versüssung des Stärkezuckers, sowie in manchen Fällen auch direct als Ersatz des Rohzuckers vorgeschlagen, so für Diabetiker, als Corrigens in Arzneien etc. In Amerika soll das Präparat in der That bereits praktisch verwerthet werden.

Von befreundeter Seite — Herrn Prof. Scheibler — um meine Meinung betreffs der Schädlichkeit oder Unschädlichkeit dieses Präparates befragt, habe ich einige Versuche hierüber an-

<sup>1)</sup> Der Name „Saccharin“ ist eigentlich schon vergeben: Péligot und Scheibler bezeichnen damit eine, aus der Glucose oder Levulose durch Einwirkung von Kalk entstehende, gut krystallisirende Substanz. — Beilstein, Organ. Chemie. S. 631.

<sup>2)</sup> Broschüre von C. Fahlberg und A. Lisle. Leipzig.

<sup>3)</sup> Berichte der deutsch. chem. Ges. XII. S. 469.

gestellt, deren Ergebnisse — soweit die Versuche gleichartige sind — im Wesentlichen mit den bereits von A. Stutzer<sup>1)</sup> veröffentlichten im Einklang stehen. Mit Rücksicht darauf, dass wir dem „Saccharin“, auch bei uns, aller Wahrscheinlichkeit nach bald in manchen Lebensmitteln begegnen werden, resp. dasselbe als solches in den Handel gebracht und von den Fabrikanten zur allgemeinen Anwendung empfohlen werden wird, scheint mir die Mittheilung meiner Versuche, wenn sie auch nicht viel wissenschaftlich Interessantes ergeben haben, gerechtfertigt.

Es sei mir gestattet, einige Worte über die chemische Natur des Präparates voranzuschicken.

Das sogenannte Saccharin ist ein Benzolderivat und zwar das innere Anhydrid einer Sulfaminbenzoësäure von der Formel  $C_6H_4 < \overset{CO}{SO_2} > NH$ . Unseren Anschauungen über die Constitution des Benzols entsprechend, sind 3 isomere Sulfaminbenzoësäuren, von denen eine in die Ortho-, eine in die Para-, eine in die Meta-Reihe gehört, theoretisch möglich und auch in der That bekannt. Das sog. Saccharin gehört in die Orthoreihe und wird dargestellt durch Oxydation des Ortho-Toluolsulfamid mit übermangansaurem Kali. An den Säuren der Orthoreihe tritt sehr häufig die Erscheinung ein, dass sie an sich nicht existenzfähig sind, sondern bei der Entstehung sofort unter Abspaltung von Wasser in das entsprechende Anhydrid übergehen. So verhält es sich auch bei der Ortho-Sulfaminbenzoësäure; sie verliert Wasser und geht bei der Entstehung in die Anhydrosäure über. Nichtsdestoweniger reagirt die wässrige Lösung sauer und treibt aus kohlensauren Salzen Kohlensäure aus unter Bildung der betreffenden Salze der Sulfaminbenzoësäure. Versetzt man aber die concentrirte Lösung dieser Salze, welche gleichfalls sehr süß schmecken, mit einer Mineralsäure, so scheidet sich sofort die sehr schwer lösliche Anhydrosäure aus, nicht die Sulfaminbenzoësäure. Der volle wissenschaftliche Name für das Saccharin ist also „Anhydro-ortho-sulfaminbenzoësäure“. Statt dessen haben Fahlberg und Remsen auch die kürzere Bezeichnung „Benzoësäuresulfinid“ angeschlagen.

<sup>1)</sup> Deutsch-amerik. Apothekerzeitung. New-York 1885. No. 14.

Das Präparat, das ich zu meinen Versuchen benutzte, ein authentisches Originalpräparat, stellte ein weisses Pulver dar von einem in der That eminent süßen, nebenher etwas kratzenden Geschmack.

Zur Bestimmung der Löslichkeit bei Zimmertemperatur wurde eine heissgesättigte wässrige Lösung, welche beim Erkalten viel Saccharin ausschied, unter vielfachem Schütteln 48 Stunden stehen gelassen, dann filtrirt. 100 ccm der Lösung hinterliessen 0,1584 g bei 110° getrockneten Rückstand, der beim Veraschen 0,0040 g = 2,5 pCt. Asche gab. Somit enthalten 100 ccm der kaltgesättigten Lösung 0,1544 Saccharin, oder 1 Theil Saccharin erfordert zur Lösung 648 Th. Wasser. Die wässrige Lösung schmeckt intensiv süß ohne erheblichen Nebengeschmack; bei Anwendung des Saccharins zum Versüssen von Getränken ist von dem Nebengeschmack nichts oder sehr wenig zu bemerken. Die kaltgesättigte wässrige Lösung wurde den Versuchen ausserhalb des Körpers zu Grunde gelegt.

### I. Verdauungsversuche.

#### 1. Die Einwirkung des Speichelfermentes auf Amylum.

Es wurden Mischungen gemacht von je 5 ccm dünnem Stärkekleister und 5 ccm Wasser einerseits, 5 ccm Saccharinlösung andererseits; beide Proben dann mit 0,5 oder 1 ccm sehr wirksamen Speichel versetzt.

Die Mischung ohne Saccharin wurde stets bei 40° ja selbst bei gewöhnlicher Temperatur zusehends klarer und gab, nach 2 bis 3 Minuten auf Zucker untersucht, ziemlich starke Trommer'sche Reaction. Die saccharinhaltige Mischung verändert sich anscheinend nicht, auch nicht bei 40° und gab auch nach langer Digestion keine Zuckerreaction. Ebenso war das Resultat als statt der gesättigten Lösung eine 5 fach verdünnte angewende wurde. Das Saccharin hob also die Einwirkung des Fermentes auf das Amylum vollständig auf oder hemmte sie wenigsten ausserordentlich. Diese hemmende Wirkung beruht aber allein auf der sauren Reaction der Lösung. Als statt der ursprünglichen Lösung eine mit kohlensaurem Natron genau neutralisierte angewendet wurde, war zwischen den Proben mi-

und ohne Saccharin nicht der geringste Unterschied zu bemerken: in beiden Proben bildeten sich mit gleicher Schnelligkeit reducirende Kohlehydrate.

## 2. Die Peptonisirung des Eiweiss durch Magensaft.

Es wurden gemischt:

- A) 50 g feuchtes Blutfibrin, 500 ccm Wasser, 5 ccm Salzsäure von 1,12 spec. Gewicht.
- B) 50 g feuchtes Blutfibrin, 250 ccm. Wasser, 250 ccm Saccharinlösung, 5 ccm Salzsäure.

Das Fibrin war einer grösseren gut durchgemischten Quantität entnommen, so dass man in beiden Portionen Fibrin denselben Wassergehalt voraussetzen kann. — Zu beiden Mischungen kamen dann noch je 20 ccm Pepsinlösung, die folgendermaassen hergestellt war: 5 g Pepsin von Finzelberg Nchflg. in Andernach a. R. wurden auf dem Filter bis zum vollständigen Verschwinden der Milchzuckerreaction im Filtrat gewaschen, der Rückstand in ein Messkölbchen gespült, unter Zusatz von 1 ccm Salzsäure auf 100 ccm aufgefüllt, nach 24ständigem Stehen bei Zimmertemperatur filtrirt. Vom Filtrat wurden je 20 ccm, entsprechend 1 g Pepsinpulver zu jeder der beiden Mischungen hinzugesetzt.

In beiden Proben war das Fibrin nach  $3\frac{1}{2}$  stündiger Digestion bei  $40^\circ$  bis auf unbedeutende Reste gelöst; nach weiteren 16 Stunden bei  $40^\circ$  wurden die Flüssigkeiten mit Natriumcarbonat genau neutralisiert, gelinde erwärmt, nach dem Erkalten auf 600 ccm aufgefüllt, durch ein trocknes Filter filtrirt und an dem wasserhellen und absolut klaren Filtrat je 100 ccm verdampft, der Rückstand bis zum constanten Gewicht getrocknet, gewogen, verascht, um die Quantität der Verdauungsproducte nach Ausschliessung des Neutralisationspräcipitates zu bestimmen.

A lieferte 1,8191 Trockenrückstand, abzüglich der Asche; für die ganze Quantität also  $1,8191 \times 6 = 10,9146$  g. B gab 1,8760 aschefreien Trockenrückstand, somit für die ganze Quantität 11,256 g. Hiervon ist das darin enthaltene Saccharin abzuziehen mit  $0,1544 \times 2,5 = 0,386$  g, somit bleiben 10,870 g. Die Uebereinstimmung ist so gut, wie sie nur erwartet werden kann.

Ferner wurden je 400 ccm des Filtrates auf etwas weniger, als 100 ccm eingedampft, in ein Messkölbchen gebracht, auf 100 ccm aufgefüllt, gut durchgeschüttelt, von dem nicht ganz unerheblichen unlöslichen Antheil durch ein trocknes Filter abfiltrirt, das klare Filtrat polarisiert. Im Soleil-Ventzke'schen Polarisationsapparate bewirkten beide Proben übereinstimmend im Mittel einer grossen Zahl von Ablesungen Linksdrehung, entsprechend 7,1 Theilstichen.

Derselbe Versuch wurde noch einmal angestellt, nur mit dem Unterschied, dass dieses Mal nicht eine halbgesättigte, sondern eine ganzgesättigte Saccharinlösung zur Anwendung kam. Bei der Auflösung des Fibrins war kein Unterschied zu bemerken, die Verarbeitung war genau ebenso, nur wurden am Filtrat 500 ccm auf 100 ccm reducirt, die Drehung betrug in beiden Proben übereinstimmend 9,4 Theilstiche.

In allen Proben wurde nach Ausfällung des durch Ammoniumsulfat Fällbaren nach Kühne<sup>1)</sup> und Wenz im Filtrat Pepton constatirt.

Das Saccharin stört somit die Pepsinwirkung nicht im Geringsten, in Uebereinstimmung mit den Beobachtungen Stutzer's.

### 3. Die Verdauung des Amylum durch Pankreas.

Die Versuche wurden mit wässrigem Auszug von, mit Alkohol extrahirtem, getrocknetem Rinderpankreas-Pulver angestellt und hatten genau dasselbe Resultat, wie diejenigen mit Speichel. Auch hier verhinderte das Saccharin selbst in  $\frac{1}{5}$  gesättigter Lösung die Verzuckerung, that dieses aber nicht mehr, wenn die Lösung vorher genau neutralisiert war. Da dieser Vorgang im Körper stets bei neutraler oder schwach alkalischer Reaction vor sich geht, so ist die Behinderung in den Versuchen ohne Bedeutung.

### 4. Die Trypsinwirkung.

Je 100 g feuchtes Fibrin 10 g Pankreaspulver und 500 Wasser resp. 500 ccm gesättigte Saccharinlösung wurden gemischt, die

<sup>1)</sup> Verhandl. des naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg. N. F. III. 4. Hft. und Zeitschr. f. Biolog. XXII. S. 10.

Mischungen dann schwach alkalisirt. In beiden Mischungen erfolgte die Auflösung des Fibrins bei 40° mit gleicher Schnelligkeit, beide Mischungen zeigten sich nach 24ständiger Aufbewahrung bei 40° in intensivster Fäulniss begriffen, wie das in den Pankreas-mischungen stets der Fall ist, wenn man nicht starke Antiseptica zusetzt. Weitere auf die Isolirung der Verdauungsproducte gerichtete Versuche erschienen mir entbehrlich.

Als Gesammtresultat der Versuche lässt sich bezeichnen, dass das Saccharin selbst in gesättigter Lösung die Verdauung des Eiweiss nicht stört, wie bei der geringen Concentration der Lösungen vornehmlich zu erwarten stand. Die Störung der Verdauung des Amylum durch Speichel kommt für die realen Verhältnisse wenig in Betracht, da sie ohnehin im Magen durch die Salzsäure des Magensaftes behindert ist.

## II. Die antiseptische Wirkung.

1 prozentige Peptonlösungen (Pepton. depurat. von Grübler), mit kaltgesättigter Saccharinlösung hergestellt, wurde in offenen Kolben bei etwa 30° C. aufbewahrt, von Zeit zu Zeit das verdampfte Wasser ersetzt. So lange die Beobachtung dauerte, trat keine Spur von Fäulniss ein: nach mehreren Monaten waren die Lösungen noch geruchlos und nur durch etwas hineingefallenen Staub getrübt. Durch Papier filtrirt gaben sie klare Filtrate, die sich unverändert hielten.

Die mit Wasser hergestellten Controle-Lösungen befanden sich nach 24 Stunden in beginnender, nach 48 Stunden in voller Fäulniss und waren dicht erfüllt von langen und kurzen, zum Theil in Ketten angeordneten Stäbchen, die sich lebhaft bewegten.

Aber auch diese Wirkung des Saccharins ist zu einem grossen Theil Säurewirkung. Macht man sowohl die saccharinhaltige, wie die saccharinfreie Peptonlösung mit Natriumcarbonat schwach alkalisch, so tritt in beiden Lösungen Fäulniss ein, unter starker Trübung und Entwicklung von Mikroorganismen, in der saccharinhaltigen allerdings einige Tage später. — In Versuchen mit anderem Material zeigte auch das freie Saccharin nur schwache conservirende Wirkung, wohl weil die Säure z. Th. gebunden wird.

Gehacktes Fleisch, mit Wasser durchgerührt (25 g Fleisch, 100 Wasser) befand sich nach 24 Stunden bei 30° bereits in voller Fäulniss; Mischungen, die statt Wasser kaltgesättigte Saccharinlösung enthielten, waren nach 24 und nach 48 Stunden noch geruchlos; nach 72 Stunden war schwächer, nach 96 Stunden stärkerer Fäulnissgeruch bemerkbar.

In solchen Mischungen, welche für den Eintritt der Fäulniss besonders günstige Bedingungen bieten, verhält sich das Saccharin noch viel weniger wirksam.

Dieselbe saccharinhaltige Fleischmischung, ausserdem noch mit 3 ccm gesättigter Lösung von Natriumcarbonat versetzt, war schon nach 24 Stunden bei 30° schwach, nach 48 Stunden stark faul, während die Controleprobe mit Wasser und  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  allerdings schon nach 24 Stunden in intensiver Fäulniss begriffen war.

Die Pankreas-Mischung war, wie erwähnt, nach 24 Stunden bei 42° schon intensiv faul.

Absichtlich habe ich bei diesen Versuchen von dem Ueberimpfen auf Nährgelatine zum Nachweis von entwicklungsfähigen Organismen Abstand genommen, weil mir diese Methode hier entbehrlich erschien. Bei der Prüfung irgendwelcher Substanz auf conservirende Eigenschaften kommt es, scheint mir, nicht darauf an, ob dieselbe alle zufällig hineingelangten, auf geeigneten Nährsubstraten weiterwachsenden, Organismen tödtet, sondern nur darauf, ob sie eine umfangreiche Entwicklung derjenigen Organismen hintanhält, welche die Fäulnisszersetzung des Eiweiss bewirken. Thut sie dies, so genügt sie dem beabsichtigten Zweck; ob trotz ihrer Einwirkung eine Anzahl von Organismen sich in den Mischungen ansiedelt oder auch nur lebensfähig erhält, ist irrelevant. Das Freisein der Mischungen von allen entwicklungsfähigen Mikroorganismen beweist allerdings a fortiori die conservirende Eigenschaft der betreffenden Lösung, aber man würde, scheint mir, unbillig Viel und Unnöthiges verlangen, wenn man stets dieses Kriterium zu Grunde legte. Zur Feststellung, ob Fäulnisszersetzung eingetreten ist, oder nicht, reicht in der Regel die Beurtheilung der äusseren Beschaffenheit, der Trübung, des Geruchs etc. aus. Ebenso halte ich es für verfehlt, für die conservirende Wirkung einer Substanz einen bestimmten Index anzugeben, da dieser im höchsten Maasse von

der Beschaffenheit des, der Prüfung zu Grunde gelegten, Substrates abhängt, wie die Versuche an Pepton und Fleisch zeigen. Selbstverständlich spreche ich hier nur von der Conservirung, nicht von der Desinfection, bei der es sich um Vernichtung aller entwicklungsfähigen Keime handelt. Im Ganzen stimme ich also Stutzer bei, dass dem Saccharin schwache antiseptische Eigenchaften zukommen.

### III. Versuche an Thieren.

Ein Hund von 6650 g Anfangsgewicht erhielt pro Tag 250 g, vom 5. Versuchstage ab 300 g Fleisch, 50 g Speck und 200 ccm Wasser. Dazu an 7 Tagen je 1 g, an weiteren 3 Tagen je 2 g Saccharin. Das Fleisch wurde mit der angegebenen Quantität Speck und Wasser gekocht, das Saccharin durch Unterrühren gut vertheilt. Der Hund frass diese Mischung, ohne Widerwillen zu zeigen, vollständig auf, Trinkwasser erhielt das Thier ad libitum vorgesetzt.

Das Allgemeinbefinden des Hundes war die ganze Zeit hindurch ungestört, irgend welche Abnormitäten seitens des Digestionsapparates oder des Nervensystems wurden nicht bemerkt, der Hund blieb munter und lebhaft. Kothentleerung erfolgte erst am 7. Tage, der Koth hatte die gewöhnliche Beschaffenheit des Fleischkothes.

Der Harn, an fast allen Tagen auf Eiweiss, einige Mal auch auf Zucker untersucht, zeigte nichts von beiden, er war fortdauernd hell und klar.

Das Körpergewicht betrug am Ende des Versuches, am 11. Versuchstage, 24 Stunden nach der letzten Nahrungs- und Wasseraufnahme 7100 g, somit 450 g mehr, als im Beginn des Versuches.

Daraus geht hervor, dass das Saccharin weder die Verdauung von Fleisch und Fett, noch die Resorption ungünstig beeinflusst und dass es auch nicht nach Art des benzoësauren Natrons einen vermehrten Zerfall von Körpereiweiss hervorruft. Wenn die Zunahme des Körpergewichtes auch sonst nicht unter allen Umständen einen Ansatz von Körpergewebe bedeutet, so ist in diesem Falle bei einer, für die Ernährung des Fleischfressers so geeigneten, Nahrung nicht daran zu zweifeln, dass die Zunahme des Körpergewichts auf wirklichen Ansatz zu beziehen ist. Selbstverständlich hat nicht etwa das Saccharin diesen Ansatz begünstigt, es hat nur nicht verhindert.

Ein zweiter Versuch an einem Hunde von 6500 g Anfangsgewicht, der 250 g Fleisch, 50 g Speck und 1 g Saccharin per Tag erhielt, hatte ein ähnliches Resultat. Dieses Thier zeigte jedoch entschiedenen Widerwillen gegen

die abnorm süsse Nahrung. Es frass dieselbe nur zögernd und der Versuch musste am 5. Tage abgebrochen werden, weil der Hund an diesem Tage das Futter nicht mehr vollständig zu sich nahm. Irgend welche Wirkungen wurden nicht beobachtet, der Harn hatte auch bei diesem Thier normale Beschaffenheit.

Das Körpergewicht betrug am Ende des Versuches 6620 g, hatte also ein wenig zugenommen.

Mit Rücksicht auf die Verdauung der Kohlehydrate schien es mir zweckmässig, noch einige Versuche an Kaninchen anzustellen.

Ein Kaninchen von 1926 g Anfangsgewicht erhielt neben seiner aus Kartoffeln, Brod und Mohrrüben bestehenden Nahrung 12 Tage lang täglich 0,15 g Saccharin mit der Schlundsonde in den Magen, das Präparat war theils gelöst, theils in Wasser suspendirt, an dem letzten Tage mit Hülfe eines kleinen Zusatzes von kohlensaurem Natron ganz gelöst. Auch an diesem Thier war nichts Abnormes zu bemerken, die Darmentleerungen und der Harn hatten normale Beschaffenheit.

Das Körpergewicht betrug am Ende des Versuches 1864 g, hatte also ein wenig abgenommen, was bei Kaninchen, wenn sie in engen Käfigen gehalten werden, die Regel ist.

Ein zweites Kaninchen von 2103 g, das gleichfalls 12 Tage lang 0,15 g Saccharin per Tag erhielt, verhielt sich gleichfalls ganz normal und wog am Ende des Versuchs 2075 g.

Legt man die Versuche an Hunden zu Grunde, so könnten beim Menschen von 60—75 kg Körpergewicht 10—20 g Anhydro-sulfaminbenzoësäure ohne Schaden eingeführt werden. Giebt man auch die Möglichkeit zu, dass die Substanz beim Menschen sehr viel stärker wirken könnte, so ist doch eine schädliche Wirkung von 0,1—0,2 g pro Tag — um mehr würde es sich wohl kaum handeln — mit Bestimmtheit auszuschliessen.

Ich selbst habe übrigens wiederholt Saccharin zum Versüssen benutzt und auch 0,1 g auf einmal genommen, ohne irgend eine Unbequemlichkeit zu verspüren.

Die, wenn auch nur schwache antiseptische Wirkung des Saccharins legte den Gedanken nahe, zu untersuchen, ob daselbe auch im Darmkanal antiseptische Wirkungen entfalte. Bekanntlich haben wir an solchen Substanzen, deren Wirkung in dieser Richtung eine Verwerthung zulässt, keinen Ueberfluss. In einer Beziehung schien das Saccharin vor manchen anderen Substanzen von vornehmerein im Vortheil: seine grosse Schwerlöslichkeit legt die Möglichkeit nahe, auf die unteren Abschnitte

des Darms einzuwirken, in dem die Fäulnissvorgänge stattfinden.

Es fragte sich nun, welche Kriterien man anwenden soll, um zu einem Urtheil über den Umfang des Fäulnissprozesses zu gelangen. Es sind offenbar 2 Wege möglich: man kann einerseits die Quantität der im Darmkanal gebildeten Fäulnissproducte festzustellen suchen, andererseits den Gehalt der entleerten Fäces an noch Entwicklungsfähigen, fäulnisserregenden Organismen.

Für den zweiten Weg fehlt es noch an genügenden Unterlagen über die normalen Verhältnisse, die durch vereinzelte Versuche ad hoc schwerlich geschaffen werden können, wenn sich auch übrigens im Voraus vermuthen lässt, dass die normalen Verhältnisse, bei einer bestimmten Art der Ernährung, keine sehr grossen Schwankungen darbieten werden. Der erste Weg ist offenbar der bequemere. Da die Fäulnissproducte in Wasser löslich sind, so kann man, wenigstens bei einem mit Fleisch gefütterten Hund, bei welchem die Reste der Nahrung sehr lange im Darmkanal verweilen, voraussetzen, dass der bei Weitem grösste Theil der Fäulnissproducte zur Resorption gelangt, wenn auch ein gewisser kleiner Antheil der Resorption entgeht und mit den Fäces ausgeschieden wird.

Die vom Darmkanal aus in das Blut gelangten Fäulnissproducte verhalten sich bekanntlich sehr verschieden. Das Ammoniak wird Harnstoff, der Schwefelwasserstoff Schwefelsäure, die flüchtigen Fettsäuren Kohlensäure und Wasser: diese Producte sind somit für die Untersuchung nicht zu verwerthen, da die Umwandlungsproducte nichts Charakteristisches haben und sich der auf anderem Wege entstehenden Hauptmenge von Harnstoff, Schwefelsäure und Kohlensäure beimischen. Das Schicksal der Spuren von Ptomainen, deren Entstehung im Darmkanal bei Fleischnahrung vorausgesetzt werden muss, ist noch nicht erforscht, einer Verwerthung stände übrigens wohl in allen Fällen die geringfügige Quantität im Wege. Weit bessere Aussichten geben die Fäulnissproducte, welche in die Reihe der aromatischen Substanzen gehören. Die Anzahl der hierher gehörenden Verbindungen ist eine ziemlich grosse und man kann wohl zweifelhaft sein, welche Verbindung man als Merkmal und Maassstab

der Fäulniss benutzen soll. Eine ausführliche Erörterung dieser Frage würde hier zu weit führen, soviel ist indessen von vorneherein einleuchtend, dass in unserem Fall, wo es sich um ein möglichst genaues Abmessen der Intensität, des Umfanges der Fäulniss handelt, nur solche Substanzen in Betracht kommen, welche sich mit hinreichender Sicherheit quantitativ bestimmen lassen. Diese Anforderung schliesst die Benutzung einiger Producte, wie der Hippursäure des Harns, welche aus der im Darm entstehenden Phenylpropionsäure abstammt, aus; bei Weitem am besten entspricht ihr die quantitative Bestimmung der Aetherschwefelsäure des Harns, in welche bekanntlich, wie Baumann nachgewiesen hat, ein grosser Theil der Fäulnissproducte, vor Allem das Indol und das Phenol übergehen. Von diesem Gesichtspunkt aus hat bereits Röhmann<sup>1)</sup> vor einigen Jahren die Ausscheidung der Aetherschwefelsäure an Hunden mit Gallenfisteln untersucht, um die Frage zu beantworten, ob der Fortfall der Galle eine Steigerung der Fäulnissvorgänge im Darmkanal bedingt.. Man könnte freilich gegen diese Verwerthung der Ausscheidung von Fäulnissproducten im Harn einwenden, dass wenigstens das im Darmkanal entstehende Phenol nicht vollständig im Harn erscheint, sondern mindestens die Hälfte desselben oxydiert wird. Allein nach einigen Versuchen von Schaffer<sup>2)</sup> scheint es, dass auch diese Oxydationsproducte des Phenols so gut, wie vollständig als Aetherschwefelsäure zur Ausscheidung gelangen. Die Oxydirbarkeit des Phenols würde also ein Hinderniss nicht abgeben. Weiterhin hat inzwischen Baumann<sup>3)</sup> auch durch einen Versuch an einem Hund gezeigt, dass es durch energische Anwendung grosser Dosen Calomel, welcher neben seiner entleerenden auch eine antiseptische Wirkung ausübt, gelingt, die Aetherschwefelsäure des Harns ganz zum Verschwinden zu bringen. Die Berechtigung, die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren bei Fütterungsversuchen als Maassstab für die Fäulnissvorgänge im Darmkanal zu benutzen, hat dadurch augenscheinlich einen bedeutenden Zuwachs erhalten. Wenn auch früher die allgemeine Anschauung schon dahin ging, dass die

<sup>1)</sup> Pflüger's Arch. Bd. 29. S. 509.

<sup>2)</sup> Journal f. pract. Chem. N. F. Bd. 18. S. 282.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. X. S. 123.

Bildung der Aetherschwefelsäuren nur von den Fäulnissvorgängen im Darm abhänge, die Gewebe des Körpers hierzu nichts beitragen, so hat es doch an einem vollen Beweise für die Richtigkeit dieser Anschauung bis dahin gefehlt.

Zur Beurtheilung einer etwaigen antiseptischen Wirkung des sog. Saccharins habe ich daher gleichfalls die Aetherschwefelsäureausscheidung benutzt. Es schien mir ausreichend, die quantitativen Bestimmungen an einigen Tagen auszuführen, die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Ich bemerke zu derselben, dass, abweichend von dem sonst bei Versuchen quantitativer Art an Hunden hier im Laboratorium stets eingehaltenen Verfahren, der Harn nicht durch Katheterisiren gesammelt, sondern im Käfig aufgesangen ist. Der Grund für diese Abweichung liegt darin, dass mir einerseits nur eine beschränkte Quantität Saccharin zur Verfügung stand, ich also einen kleinen Hund wählen musste, andererseits die Verwerthung des Versuchs nach dieser Richtung ursprünglich nicht beabsichtigt und darum auf das Geschlecht des Thieres — wir wählen stets weibliche Hunde — keine Rücksicht genommen war. Durch die Aufsammlung des Harns im Käfig geht der grosse Vortheil der genauen Abgrenzung der 24stündigen Perioden verloren. Die Unregelmässigkeit der Harnentleerung geht zur Evidenz aus der Columne 6 der Tabelle hervor, welche das Product aus der Harnmenge und den beiden letzten Stellen des specifischen Gewichtes enthält (unter Fortlassung einer entbehrlichen Stelle). Diese Zahl zeigt bei einem exact durchgeführten Versuch, in welchem die Harnmenge durch Katheterisiren genau gesammelt und auf eine Innehaltung genau 24stündiger Perioden geachtet wird, nur sehr geringe Schwankungen von Tag zu Tag, welche hauptsächlich wohl bedingt sind durch die Ungenauigkeiten der Bestimmung des specifischen Gewichtes mittelst der üblichen Urometer.

Hier finden sich dagegen sehr erhebliche Schwankungen. Für die vorliegende Frage, bei der es sich nur um Verhältniszahlen handelt, ist der Versuch trotzdem noch verwerthbar. — Die angegebenen Harnmengen verstehen sich — wie ich noch bemerken will, incl. des zum Nachspülen verwendeten Wassers und sind ausserdem durch Wasserzusatz nach Bedürfniss abgerundet.

## Hund von 6650 g Körpergewicht.

1 Ver- suchs- tag	2 Futter	3 Saccha- rin zu- gesetzt	4 Harn- menge	5 Specif. Ge- wicht	6 Pro- duct aus 4 u. 5	7 Schwefelsäure $\text{BaSO}_4$ präform. a	7 Schwefelsäure $\text{BaSO}_4$ gebund. b	8 Ver- hältniss von b : a
5.		1 g	500 cem	1026	1300	nicht bestimmt		
6.	Täglich	1 -	750 -	1019	1425	2,7030	0,2100	1 : 13,2
7.	300 g	1 -	750 -	1013	975	2,0065	0,138	1 : 14,9
8.	Fleisch	2 -	760 -	1016	1216	nicht bestimmt		
9.	und	2 -	520 -	1022	1144	2,4586	0,1497	1 : 16,6
10.	50 g	2 -	520 -	1028	1456	3,4632	0,2239	1 : 15,4
11.	Speck	0	600 -	1019	1140	2,0236	0,1458	1 : 13,8
12.		0	840 -	1020	1680	3,4524	0,2581	1 : 13,3

Das relative Ansteigen der präformirten Schwefelsäure an den Tagen, an denen 2 g Saccharin gegeben wurde, gegenüber den Tagen ohne Saccharin und mit 1 g lässt wohl den Schluss zu, dass das Saccharin auch im Darmkanal eine schwache antiseptische Wirkung entfalte; erheblich ist dieselbe jedenfalls nicht und therapeutisch schwerlich verwerthbar. Uebrigens enthielt der Harn stets Indican, anscheinend nicht weniger, wie an den Tagen ohne Saccharin und zersetzte sich beim Stehen an der Luft schnell, trotzdem er gewisse Quantität unzersetzten Saccharins enthielt. Man könnte gegen den Schluss aus dem Verhältniss zwischen präformirter und Aetherschwefelsäure noch einwenden, dass das relative Ansteigen der präformirten Schwefelsäure aus einer Oxydation eines Theiles des Saccharins zu Schwefelsäure herrühre, also von einer Zunahme der präformirten Schwefelsäure und nicht von einer Abnahme der gebundenen; wenn auch diese Deutung nicht mit Sicherheit auszuschliessen ist, so ist sie doch unwahrscheinlich, da in diesem Falle, wenn das Saccharin überhaupt im Körper angegriffen wird, voraussichtlich die Oxydation viel umfangreicher eintreten würde; sie ist außerdem nach Analogien sehr unwahrscheinlich.

Bei dem geringen Interesse, welches angesichts der jedenfalls unerheblichen antiseptischen Wirkung im Darmkanal, die Entscheidung der Frage nur bietet, habe ich geglaubt, mir genauere Versuche hierüber ersparen zu dürfen. Uebrigens möchte ich nicht gerade jede Möglichkeit einer medicamentösen Verwerthung des Präparates in Abrede stellen; das Zusammen-

fallen schwach antiseptischer Wirkung und antipyretischer Wirkung von Substanzen ist ein zu häufiges, als dass man nicht an die Möglichkeit einer Verwerthung jeder sonst geeigneten schwach antiseptischen Substanz in dieser Richtung denken sollte.

Nach dem Ergebniss der Versuche wird man allerdings nicht umhin können, zuzugeben, dass eine Schädigung der Gesundheit durch den Gebrauch des Saccharins nicht zu befürchten und in dieser Hinsicht gegen die Versüssung von Traubenzucker durch Saccharin nichts einzuwenden ist, andererseits aber ist zu erwägen, dass der Rohrzucker resp. Rübenzucker des Handels von fast vollkommener Reinheit ist, der käufliche Stärkezucker dagegen bisher ein, in seiner Zusammensetzung wechselndes und unvollständig gekanntes, Gemisch darstellt, dessen Unschädlichkeit sogar angefochten ist, nach v. Mering<sup>1)</sup>) freilich nicht mit Recht. Zum mindesten liegt kein Grund vor, den beabsichtigten Ersatz von Rohrzucker durch Stärkezucker vom hygienischen Standpunkt aus irgend günstig zu beurtheilen. Der national-ökonomische Gesichtspunkt, den die Erfinder betonen — sie beabsichtigen nichts Geringeres als den Rübenbau zu verdrängen und weisen auf die Förderung der chemischen Grossindustrie durch die zur Saccharindarstellung erforderlichen Materialien hin — kommt hier nicht in Betracht.

Ich komme nun noch zu dem Schicksal des dem Körper einverleibten Saccharin. Was wird aus dem Saccharin im Organismus?

Der süsse Geschmack des Harns macht es wahrscheinlich, dass ein Theil des Saccharins unverändert, bez. als Natriumsalz ausgeschieden wird, jedoch braucht einerseits dieser Anteil bei der hervorragenden Süsse des Saccharins nur gering zu sein und es ist andererseits auch nicht ausgeschlossen, dass irgend welche, zu dem Saccharin noch in naher Beziehung stehende Derivate desselben gleichfalls durch süßen Geschmack ausgezeichnet sind. Die genauere Untersuchung des Harns hat nun Folgendes ergeben.

Aus dem eingedampften Harn oder der wässrigen Lösung des Alkoholextractes desselben nimmt Aether beim Schütteln

<sup>1)</sup> Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesund. XIV. S. 325.

direct nichts auf, wohl aber, wenn man vorher hinreichend mit Salzsäure angesäuert hat. Durch Verdunsten des Aetherauszuges, Absaugen des grösstentheils krystallinischen Rückstandes auf Thonplatten, Lösen desselben in Wasser unter Zusatz von kohlensaurem Natron, Entfärben der Lösung durch Knochenkohle und Ausfällen mit Salzsäure gelang es leicht, ein fast schneeweisces mikrokristallinisches Präparat zu erhalten, ganz von dem Habitus des Saccharins und wie dieses von intensiv süsem Geschmack; ich nahm danach anfangs an, unverändertes Saccharin vor mir zu haben und kümmerte mich nicht sonderlich um möglichst vollständige Gewinnung dieses Productes aus demjenigen Harn, der noch von den quantitativen Bestimmungen der Schwefelsäure restirte. Allein bei genauerer Untersuchung zeigte es sich bald, dass meine Annahme etwas voreilig gewesen war. Als ich das Product aus einer möglichst geringen Menge heißen Wassers umkrystallisierte, zeigten die ersten beim Erkalten der Lösung aussfallenden Fractionen von der stark süßen Lösung getrennt, nur ganz unbedeutend süßen Geschmack, welcher sich bei noch einmaligem Umkrystallisiren völlig verlor. Die so erhaltene Substanz, die bei möglichst verlangsamter Ausscheidung aus heißer wässriger Lösung langgezogene rhombische Tafeln bis zu etwa  $\frac{3}{4}$  cm Länge bildete, erregte auf der Zunge keine oder minimal saure Geschmacksempfindung, sie löste sich in kohlensauren Alkalien unter Austreibung der Kohlensäure; aus dieser Lösung durch Salzsäure in Form eines feinen weißen Pulvers ausgefällt, schmeckte und reagirte sie, auch nach sorgfältigem Auswaschen der Salzsäure, sauer. Ich nahm zuerst an, dass hier eine der Sulfaminbenzoësäure entsprechende Hippursäure vorläge, deren Bildung unter Uebergang der Anhydrosulfaminbenzoësäure in das Hydrat wohl möglich erscheint; in der That ergab sich die Säure als schwefel- und stickstoffhaltig. Allein mit dieser Annahme stimmt der Procentgehalt an Schwefel und Stickstoff nicht überein.

1) 0,1536 g der bei  $110^{\circ}$  bis zum constanten Gewicht getrockneten Substanz gaben 0,1765 g schwefelsauren Baryt. Daraus berechnet sich der Schwefelgehalt zu 15,80 pCt.

2) 0,1620 g gaben 0,1870 g BaSO<sub>4</sub>, Schwefelgehalt danach 15,87 pCt.

3) 0,2766 g gaben 17,8 ccm Stickstoff bei  $14^{\circ}$  und 746,5 Barometerstand.

Daraus berechnet sich der Stickstoffgehalt zu 7,44 pCt.

Diese Zahlen stimmen nahe überein mit denen einer Sulfaminbenzoësäure, welche verlangen würde 15,92 pCt. Schwefel und 6,97 pCt. Stickstoff, dagegen nicht mit einer Sulfaminhippur-säure, welche 12,40 pCt. Schwefel und 10,85 pCt. Stickstoff enthalten würde. Die Annahme, dass das Anhydrid im Organismus in das Hydrat umgewandelt sei, würde an sich nichts Auffallendes enthalten; im vorliegenden Fall aber entsteht für dieselbe eine sehr erhebliche Schwierigkeit. Die der Anhydroorthosulfaminbenzoësäure oder dem „Benzoësäuresulfinid“ entsprechende Säure ist, wie oben erörtert, nach Fahlberg und Remsen nicht existenzfähig; in wässrigen Lösungen zeigt das Saccharin zwar den Charakter einer Säure, neutralisiert man aber die Lösung mit kohlenauren Salzen und setzt eine Mineralsäure zu, so fällt sofort wieder das Anhydrid aus. Die vorliegende Substanz aber liefert, so behandelt, kein Saccharin und ebenso wenig schmecken die wässrige Lösung und die Salze derselben süß, wie es bei den Salzen der Orthosulfaminbenzoësäure der Fall ist. Wenn die erhaltene Substanz also in der That eine Sulfaminbenzoësäure ist, wie nach dem Schwefel- und Stickstoffgehalt wahrscheinlich, so kann es nicht die Orthosäure sein, sondern muss eine andere sein, entweder die Metasäure oder die Parasäure. Eine solche Umwandlung aromatischer Substanzen einer Reihe in solche einer anderen Reihe im Organismus ist aber bisher meines Wissens nie beobachtet und theoretisch von dem höchsten Interesse. Man könnte noch daran denken, dass das verfütterte Material kein ganz reines gewesen sei und neben der Orthoverbindung noch andere enthalten habe, dazu war aber doch die aus dem Harn erhaltene Quantität der Substanz im Verhältniss zu dem aus dem Harn darstellbaren Saccharin zu gross. Leider war es mir nicht möglich, diesen Punkt völlig aufzuklären. Ein weiterer Fütterungsversuch mit der kleinen mir noch zu Gebot stehenden Quantität Saccharin an einem anderen Hunde — der zu der ersten Darstellung vorwiegend benutzte war leider bei einer anderen Gelegenheit zu Grunde gegangen — lieferte nur verhältnissmässig wenig der Substanz und alle meine Bemühungen, mir eine grössere Quantität Saccharin zu verschaffen, haben bisher keinen Erfolg gehabt. Sobald mir dieses

gelungen ist, gedenke ich die theoretisch höchst interessante Frage wieder aufzunehmen.

Nachschrift. Während der Drucklegung dieser Abhandlung, die ich etwas verzögert habe in der Hoffnung doch vielleicht noch in den Besitz von neuem Material zu gelangen, ist eine Arbeit von Aducco und H. Mosso<sup>1)</sup> in Turin aus dem Laboratorium von A. Mosso erschienen, welche u. A. ausführliche Bestimmungen der Ausscheidung von Harnstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Chlor unter dem Einfluss des Benzoësäuresulfidin an Hunden enthält. Zu irgend von den meinigen abweichenden Resultaten sind die Autoren, soweit ich sehe, nicht gekommen. Nicht unwesentlich erscheint der durch Selbstversuche von den Autoren erbrachte Nachweis, dass selbst grosse Quantitäten von Saccharin bis zu 5 g pro Tag mehrere Tage lang, ohne alle Belästigung vom Menschen vertragen werden können. Das durch den Harn ausgeschiedene Saccharin scheinen die Autoren nicht eingehender untersucht zu haben; bei den relativ grossen Dosen, die sie anwendeten, ist übrigens wahrscheinlich, dass der Harn ganz vorwiegend unverändertes Saccharin enthalten haben wird. — Bei dem actuellen Interesse, das dem Fahlberg'schen Präparat von verschiedenen Seiten entgegengebracht wird, ist es wohl möglich, dass noch die eine oder andere Publication von ärztlicher oder technischer Seite in Journals vorliegt, die nicht regelmässig zu meiner Kenntnissnahme gelangen; die Literatur des laufenden Jahres vollständig zu sammeln, hat bekanntlich immer besondere Schwierigkeiten. Sollte in dieser Richtung ein Uebersehen meinerseits vorliegen, so bitte ich, mir dasselbe in Anbetracht der erörterten Verhältnisse zugutzuhalten.

---

<sup>1)</sup>) Archivio per le scienze med. IX. S. 407, Deutscher Sep.-Abdr., den ich der Güte der Autoren verdanke.