

## VII.

**Ueber die Wirkung einiger antipyretischer  
Mittel auf den Eiweissumsatz im  
Organismus.**

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

Von Dr. Muneo Kumagawa aus Tokio (Japan).

(Hierzu Taf. VI.)

Es ist leicht begreiflich, dass über das Zustandekommen der Wirkung antipyretischer Mittel Uebereinstimmung noch nicht herrscht und nicht herrschen kann, so lange das Wesen des Fiebers selbst nicht aufgeklärt ist und die Abweichungen, welche das Fieber im Chemismus des Stoffwechsels verursacht, noch so ausserordentlich lückenhaft bekannt sind. Was wir über den Einfluss des Fiebers auf den Stoffwechsel wissen, bezieht sich hauptsächlich auf quantitative Abweichungen desselben. Wir wissen aus den Untersuchungen von A. Vogel<sup>1</sup>), Traube und Jochmann<sup>2</sup>), Moos<sup>3</sup>), J. Vogel<sup>4</sup>), Huppert<sup>5</sup>), Unruh<sup>6</sup>), Schultzen<sup>7</sup>), Liebermeister<sup>8</sup>), Senator<sup>9</sup>) u. A., dass bei jedem starken Fieber der Eiweisszerfall und in mehr oder weniger grossem Grade, nach der Untersuchung von Leyden<sup>10</sup>), sowie von Leyden und Fränkel<sup>11</sup>) auch die Kohlensäureausscheidung

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. ration. Medicin. Neue Folge. Bd. 4. 1854.

<sup>2)</sup> Deutsche Klinik. 1855. No. 46.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. ration. Medicin. Neue Folge. 1855. Bd. 7.

<sup>4)</sup> Anleitung zur qualitat. u. quantitat. Bestimmung des Harns von Neubauer und Vogel.

<sup>5)</sup> Archiv f. Heilkunde. 1866.

<sup>6)</sup> Dieses Archiv Bd. 48.

<sup>7)</sup> Annalen des Charité-Krankenhauses. 1869. Bd. 15.

<sup>8)</sup> Handb. d. Pathol. u. Therap. d. Fiebers. Leipzig 1875.

<sup>9)</sup> Untersuch. üb. d. fieberh. Proc. u. s. Behandl. Berlin 1873.

<sup>10)</sup> Deutsch. Archiv f. klin. Medicin. Bd. V. S. 237. 1869. Bd. VII. S. 536. 1870. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1870. No. 13.

<sup>11)</sup> Dieses Archiv Bd. 76. S. 136—211.

gesteigert ist. Diese Steigerung ist in der Mehrzahl der Fälle sicher bei Weitem nicht ausreichend, um die Erhöhung der Körper-temperatur zu erklären; es handelt sich vielmehr ausserdem noch ohne Zweifel um Wärmestauung, doch gehe ich auf diesen Punkt an dieser Stelle nicht weiter ein; jedenfalls ist die Steigerung des Eiweisszerfalls eine der constantesten Erscheinungen des Fiebers.

Auf Grund der von einer grossen Anzahl von Autoren — H. Ranke<sup>1)</sup>, H. V. Bosse<sup>2)</sup>, Herm. Jansen<sup>3)</sup>, v. Boeck<sup>4)</sup>, C. Kerner<sup>5)</sup>, Sassetzky<sup>6)</sup>, Prior<sup>7)</sup> u. A. — über die Wirkung des wichtigsten Antipyreticum, des Chinins gemachte Beobachtung, dass dasselbe den Eiweisszerfall beschränkt, hat Binz<sup>8)</sup> die Ansicht ausgesprochen, dass „das Chinin in den von infektiösen Fermenten zu krankhafter Thätigkeit gereizten Zellen den Zerfall des Eiweisses und die Oxydationen etwas einschränkt“.

Dieser Anschauung stehen nun allerdings die Beobachtungen über die Wirkung der Salicylsäure und Benzoësäure entgegen. Beide Substanzen, die man doch unzweifelhaft als Antipyretica bezeichnen muss, beschränken den Eiweisszerfall nicht, sondern steigern ihn ohne Zweifel, wie für die Salicylsäure S. Wolffsohn<sup>9)</sup>, C. Virchow<sup>10)</sup>, G. Salomé<sup>11)</sup>, letzterer durch Versuche an sich selbst, erwiesen haben, für die Benzoësäure E. Salkowski<sup>12)</sup>, C. Virchow<sup>10)</sup> an Hunden, C. Gähgens<sup>13)</sup> und

<sup>1)</sup> Versuche üb. d. Ausscheid. d. Harnsäure bei Menschen. München 1858.

<sup>2)</sup> Diss. inaug. Dorpat 1862. Der Einfluss von Arzneimitteln auf die Ausscheid. d. Harnsäure.

<sup>3)</sup> Unters. üb. d. Einfluss d. schwefels. Chinins auf d. Körperwärme und den Stickstoffumsatz. Diss. inaug. Dorpat 1872.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. Biolog. Bd. VII. S. 418.

<sup>5)</sup> Archiv f. d. ges. Physiolog. Bd. III. 1870.

<sup>6)</sup> Dieses Archiv. Bd. 94. S. 485.

<sup>7)</sup> Archiv f. d. ges. Physiolog. Bd. 34. S. 237—275.

<sup>8)</sup> Vorlesungen über Pharmakologie. 1886. S. 705. Verlag von August Hirschwald. Berlin.

<sup>9)</sup> Ueber d. Wirkung d. Salicylsäure u. salicyls. Natron. Inaug.-Diss. Königsberg 1876.

<sup>10)</sup> Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. VI. S. 78.

<sup>11)</sup> Medic. Jahrb. d. Gesellsch. d. Aerzte in Wien. Bd. IV. S. 463. 1885.

<sup>12)</sup> Dieses Archiv. Bd. 78. S. 530.

<sup>13)</sup> Ueber Stoffwechsel eines Diabetikers verglichen mit dem eines Gesunden. Inaug.-Diss. Dorpat 1866.

P. Fürbringer<sup>1)</sup> an Diabetikern. Auch über das Chinin liegen zwei widersprechende Beobachtungen vor. H. Oppenheim<sup>2)</sup> hat in einem an sich selbst angestellten Versuche eine vermehrte Harnstoffausscheidung nach dem Gebrauch von Chinin beobachtet. In einer Dosis von 2,0 g bewirkte dasselbe eine Mehrausscheidung des Harnstoffs um 4,0 g über die Norm.

Ebenso hat Herm. Jansen<sup>3)</sup> bei Hühnern eine Steigerung der Harnsäureausscheidung nach dem Eingeben von Chinin beobachtet.

Ferner fanden Bauer und Künstle<sup>4)</sup> im Verlaufe des Abdominaltyphus bei künstlicher Herabsetzung der Fiebertemperatur durch salicylsaures Natron und Chinin keine Verminderung, sondern fast regelmässig eine geringe Vermehrung der Stickstoffausscheidung im Harn.

Gegen die oben erwähnten Angaben über die den Eiweisszerfall steigernde Wirkung der Benzoësäure und Salicylsäure macht Binz einige Einwendungen.

Binz<sup>5)</sup> sagt: „Wichtiger für uns ist die Frage nach dem Einfluss der Salicylsäure auf den Stoffwechsel. Da erscheint uns zunächst die Angabe (S. Wolfsohn und Jaffe, Baumann und Hertter, C. Virchow, J. Bauer und Künstle) auffallend, sie steigere den Eiweisszerfall, gemessen durch den Stickstoff oder Schwefel des Harns. Allein in den ersten hier citirten Versuchen zeigte sich auch eine Verminderung; in den zweiten und dritten waren der Mensch ziemlich und der Hund gehörig krank von der beigebrachten Dosis, und in dem vierten Versuche lassen sich meines Erachtens die gefundenen Zahlen ebenso gut umgekehrt deuten. Unter solchen Umständen aber ist der allgemeine Schluss, bei normaler Ernährung steigere die Salicylsäure die Zersetzung des Eiweisses, nicht zulässig. Weitere Untersuchungen mit nicht krank machenden Gaben sind nöthig.“

Ferner: „Bei einem Diabetiker liess das benzoësaure Natrium in Tagesgaben von 7—15 g die Menge des Zuckers unverändert,

<sup>1)</sup> Archiv f. klin. Medicin. Bd. 21. 1878.

<sup>2)</sup> Pflüger's Archiv f. Physiol. Bd. 23. S. 446.

<sup>3)</sup> Inaug.-Dissert. a. a. O.

<sup>4)</sup> Deutsches Archiv f. klin. Medic. Bd. 24.

<sup>5)</sup> Vorlesungen über Pharmakolog. 1886. S. 735 u. 743.

steigerte aber die des Stickstoffs im Harn und verminderte das Körpergewicht (P. Fürbringer). Es wurde auch gefunden (C. Virchow), dass ein Hund im normalen Ernährungszustande eine beträchtliche (25—40 pCt. des normalen Eiweissumsatzes betragende) Vermehrung der Eiweisszersetzung beim Füttern mit benzoësaurem Natron erlitt. Für unsere Betrachtung ist auch das, wie die gleiche Erfahrung bei dem Salicylate, vorläufig nicht zu verwerten, da das sonst sehr ruhige Thier ausserordentlich aufgereggt war, stieren Blick hatte, wie bei Hallucinationen in die Luft schnappte, so dass man es in die Thierarzneischule bringen musste. Dasselbe gilt für das gleiche Ergebniss, welches bei „protrahirtem Hungerzustande“ gewonnen wurde, und zwar durch Gaben von 5—7,5 g Benzoësäure als Natriumsalz auf 19,6 kg Körpergewicht. Die Gaben, welche beim Menschen zur Heilwirkung gelangen, regen ihn nicht auf, greifen den Organismus in keiner erkennbaren Weise an und werden nicht im protrahirten Hungerzustande gegeben. Zur Feststellung des Verhaltens der Benzoësäure in diesem Punkte dürften demnach wiederholte Untersuchungen nötig sein.“

Auf die widersprechenden Ergebnisse von Oppenheim und Jansen geht Binz nicht ein.

Es liesse sich nun zwar gegen die Einwendungen von Binz bezüglich der Beweiskraft der Versuche mit Benzoësäure und Salicylsäure Mancherlei sagen, indessen muss man anerkennen, dass sie nicht ganz unbegründet sind, es erschien daher erneute Versuche über die Wirkung dieser Substanzen in der That erwünscht. Auf Veranlassung und unter Leitung meines hochverehrten Lehrers Herrn Professor Dr. E. Salkowski habe ich daher die Versuche über die Wirkung dieser Verbindungen namentlich auf den Eiweisszerfall im Organismus auf's Neue seit dem Mai 1886 aufgenommen. Die grosse Zahl der in der neueren Zeit eingeführten und unzweifelhaft wirksamen Antipyretica bot eine sehr erwünschte Gelegenheit, die Richtigkeit der Binz'schen Hypothese an ihnen zu prüfen: fand bei einem dieser Mittel eine erhebliche Steigerung des Eiweisszerfalles statt, so war sie nicht länger zu halten. Auch eine nochmalige Prüfung der Wirkung des Chinins erschien aus verschiedenen Gründen wünschenswerth und so erweiterte sich die Arbeit allmäh-

lich zu einer Untersuchung über die Wirkung der Antipyretica auf den Eiweisszerfall überhaupt, über deren Resultate im Folgenden nebst manchen mehr nebensächlichen Beobachtungen berichtet werden soll.

Vorher halte ich es indessen für nothwendig, Einiges über die Art der Ausführung der Versuche anzugeben.

Sämmtliche Versuche wurden an weiblichen Hunden ange stellt, welche regelmässig genau zu derselben Tageszeit cathe terisirt, alsdann gewogen und gefüttert wurden. Ausserdem wurden sie alle 3—5 Tage vor dem Fressen in's Freie geführt, um den Koth in einer untergehaltenen Abdampfschaale aufzufangen. Dadurch gelang die Abgrenzung der Fäces verschiedener Perioden meist sehr einfach. In einzelnen Fällen wurde dieselbe durch ein Klysma mit etwa 200 ccm lauwarmen Wassers erzielt. Das Futter bestand in Pferdefleisch und Schweinespeck, in der Regel mit Wasser zusammengekocht. Das Fleisch wurde für 5—6 Tage auf einmal präparirt und zwar auf folgende Weise. Es wurde durch den Muskelbündeln parallel geführte Schnitte von groben Sehnen, Bindegewebe, Blutgefässen und Fettpartien befreit, so dann durch die Fleischmühle getrieben und aus der Masse wieder jene Beimengungen sorgfältig herausgesucht; darauf wurde dasselbe in einer weithalsigen mit eingeschliffenem Stöpsel ver sehenen Glasflasche auf Eis aufbewahrt. Zum Abwägen der jedesmaligen Futterration wurde die ganze Fleischmasse aus der Flasche in eine grosse Porzellanschaale gebracht und zur Ver theilung des ausgeschiedenen Saftes durchgerührt, wobei dieser sofort und vollkommen wieder vom Fleisch aufgenommen wird. Die Operation des Zerkleinerns und des Einfüllens in die Flasche, sowie des Wägens geschah möglichst schnell, um keinen merk lichen Wasserverlust eintreten zu lassen. Dasselbe Verfahren hat auch C. Virchow bei seinem Versuche durchgeführt. Alle Versuche wurden im Stickstoffgleichgewicht angestellt, um jeden Einwand hinsichtlich der etwa zu beobachtenden Wirkungen der Mittel ab zuschneiden. Sowohl die zum Kochen des Fleisches verwendete Wassermenge, als auch die ausserdem noch vom Hund durch Trinken aufgenommene wurde genau gemessen, von der ersten ging allerdings ein kleinerer Theil durch Verdunstung verloren.

Nicht immer gelang es, die Hunde dazu zu bringen, in der

zwischen je 2 Catheterisirungen liegenden Pause allen Harn bei sich zu behalten. Oefters wurde derselbe in den Käfig entleert, jedoch schützt die Construction des im Laboratorium gebräuchlichen Käfigs vollkommen vor jedem Verlust. Die Hunde haben als Unterlage, auf welcher sie liegen, einen aus parallel verlaufenden Eisenstäben bestehenden Rost. Wenn die Hündin Harn lassen will, ist sie nicht im Stande denselben an die mit Zinkblech bekleideten Wände des Käfigs zu spritzen, wie dieses männliche Hunde thun, sondern der Harn fliesst direct durch den Rost in den mit Zinkblech ausgekleideten unter dem Rost befindlichen Schiebkasten ab. Die Hunde können ferner wegen ihrer bedeutenden Grösse den Harn nicht in den Ecken oder in der Nähe der Seitenwände entleeren, sondern nur ziemlich in der Mitte des Rostes. Dass dies in der That ist, sieht man an den Harnstoffkrystallen, welche jedesmal, wenn eine Harnentleerung erfolgt war, die Stäbe des Rostes an einer sehr beschränkten Stelle bekleiden. Aus dem unter dem Rost befindlichen Zinkkasten fliesst der Harn in Folge einer doppelten Neigung desselben sehr schnell und mit grosser Genauigkeit in die darunter stehende Schaale ab.

In den ersten Versuchen begnügte man sich mit dem einfachen Catheterisiren des Thieres, in allen späteren Versuchen wurde nach dem Catheterisiren in die Blase mittelst eines auf den Catheter aufgestellten Gummischlauch und Trichter 200 ccm Wasser von 40°, eventuell auch Thymolwasser eingelassen und ebenso viel wieder entleert, die Blase also sorgfältig ausgespült. Dieses Spülwasser wurde besonders aufgefangen und zum sorgfältigen Spülen des Rostes und des Schiebkastens, falls eine Entleerung im Käfig stattgefunden hatte, mitverwendet. Das Volumen des direct entleerten Harnes wurde zuerst für sich gemessen, dann alles vereinigt und wie es hier üblich ist, auf ein rundes Volumen — meistens 800 ccm — aufgefüllt, nun erst das specifische Gewicht bestimmt. Dass es gelungen ist, jeden Verlust an Stickstoff auf diesem Wege zu vermeiden, zeigt das erreichte Stickstoffgleichgewicht während langer Perioden. In allen Versuchen wurde die tägliche Harnmenge zum Zwecke später etwa erforderlicher Nachuntersuchungen aufbewahrt und theils durch Erhitzen im Dampfstrom in mit Watte verstopften

Kolben, theils durch Schütteln mit 5 ccm Chloroform in einer verschlossenen Flasche conservirt<sup>1</sup>).

Von fundamentaler Wichtigkeit ist natürlich die genaue Bestimmung der Stickstoffeinfuhr und Stickstoffausfuhr. Bezüglich der Stickstoffeinfuhr wurde nur das Fleisch berücksichtigt, die minimale Quantität des in dem ganz fetten Speck enthaltenen Stickstoffs dagegen vernachlässigt<sup>2</sup>). Dieses geschah in der Erwägung, dass kleine Verluste beim Aufsammeln aller stickstoffhaltigen Abgaben des Körpers doch nicht zu vermeiden seien, welche sich dann mit dem Stickstoffgehalt des Specks compensiren könnten.

Der Stickstoffgehalt des Fleisches wurde wiederholt direct bestimmt und in Uebereinstimmung mit Voit's Angabe für Rindfleisch = 3,4 pCt. gefunden. Die Bestimmung geschah nach Kjeldahl an grösserer Menge Fleisch, die genauere Ausführung findet sich im Anhang beschrieben. Der Stickstoffgehalt des Harns wurde an je 5 ccm nach Kjeldahl festgestellt<sup>3</sup>), häufig in doppelter Ausführung. Zum Zurücktitiren der vorgelegten Säure diente Einviertelnormallauge. Als Indicator wurden einige Tropfen alkoholischer Methylorangelösung von 2 pro Mille benutzt. Der Fäces wurde getrocknet, gepulvert, die Haare mit der Scheere geschnitten, auf das Sorgfältigste gemischt und eine Durchschnittsprobe entnommen, der Stickstoff darin ebenfalls nach Kjeldahl ermittelt. Die Erhitzung der Fäces mit Schwefelsäure dauerte in der Regel einen ganzen Tag.

Harnsäure wurde nach E. Salkowski bestimmt.

Die Bestimmung des Gesamtschwefels im Harn, sowie im Koth wurde durch Verbrennen mit Kalisalpeter und Soda, als dann durch Ueberführung der gebildeten Schwefelsäure in Baryumsalz ermittelt.

<sup>1</sup>) Ueber die Vorzüge der Conservirung mit Chloroform vor dem Erhitzen vgl. E. Salkowski. Deutsche med. W. 1888. No. 16. Ammoniakalische Zersetzung trat bei keinem der mit Chloroform conservirten Harne ein.

<sup>2</sup>) Zwei Analysen des Specks auf den Stickstoffgehalt (auf einem mir von Herrn Prof. E. Salkowski angegebenen Wege bestimmt) ergaben:

I. 0,234 pCt. N.

II. 0,252 - -

Mittel 0,243 - -

<sup>3</sup>) Nur im ersten Versuche mit benzoësaurem Natron ist die Bestimmung nach Will-Varrentrapp ausgeführt.

Gesamtschwefelsäure und gebundene Schwefelsäure im Harn wurde nach Baumann mit der Modification von E. Salkowski bestimmt. Die Differenz der beiden ergiebt die präformirte Schwefelsäure.

Die Indianreaction wurde mit Salzsäure und Chlorkalklösung oder mit Salzsäure und verdünntem Bromwasser angestellt.

Alles, was in den einzelnen Versuchen von dem oben genannten Verfahren abweicht, wird an den betreffenden Stellen erwähnt.

Nach diesen Bemerkungen gehe ich zu den einzelnen Versuchen über.

#### Versuch I. Benzoësaures Natron<sup>1)</sup>.

Ohne Kenntniss von den von C. Gähgens, später von P. Fürbringer bei Diabetikern gemachten Beobachtungen, dass bei denselben nach Darreichung von benzoësaurem Natron eine vermehrte Stickstoffausscheidung im Harn eintrat, hat E. Salkowski an einem Hunde im sogenannten protrahirten Hungerzustande bei Ernährung mit 50 g condensirter Milch, 50 g Speck, 150 g Brod und 300 g Wasser durch dasselbe Mittel einen beträchtlichen bis 60 pCt. über den normalen betragenden Eiweisszerfall constatirt. Carl Virchow hat diesen Versuch an einem Hunde im normalen Ernährungszustande wiederholt, um sich zu überzeugen, ob diese Substanz, welche im ungenügend ernährten Organismus unzweifelhaft einen starken Eiweisszerfall hervorruft, auch im gut genährten Zustande dieselbe Wirkung äussert. Sein Versuch hat die obigen Angaben bestätigt, denn er hat dabei ebenfalls einen vermehrten Eiweisszerfall gefunden, welcher 25-40 pCt. über den normalen Umsatz betrug.

Wie bereits in der Einleitung ausführlicher erwähnt, veranlasste mich jedoch Binz's Einwand, die früheren Versuche noch einmal zu wiederholen.

Meine Aufgabe war nehmlich die, festzustellen, welchen Einfluss auf den Eiweissumsatz das benzoësaure Natron ausübt, wenn der Organismus sich im normalen Ernährungszustande be-

<sup>1)</sup> Ueber die Literatur siehe die Einleitung.

findet und das Mittel in einer ihn nicht besonders angreifenden Dosis verabfolgt wird.

Zu diesem Versuche diente mir eine circa 15 kg schwere und  $2\frac{1}{2}$  Jahre alte Hündin. Das Ausspülen der Blase nach dem Catheterisiren geschah bei diesem Versuche noch nicht, auch wurde das Fleisch (Pferdefleisch) abweichend von den späteren Versuchen (vgl. die Einleitung) für jeden Tag einzeln präparirt. Es wurde sorgfältig von allen Beimengungen wie Sehnen u. s. w. befreit, in kleine Würfel von etwa 1 cm Grösse geschnitten. Davon wurden 400 g mit 50 g Speck, ebenfalls fein geschnitten und 200 ccm Wasser zusammen gekocht. Das so vorher angefertigte und kalt gestellte Futter wurde gleich nach dem Catheterisiren und Wägen des Thieres demselben verabreicht.

Nachdem der Hund in das Stickstoffgleichgewicht gebracht worden war, bekam er das Natriumsalz der Benzoësäure, welches vorher in warmem Wasser gelöst war, dem Futter beigemischt, und zwar in den ersten 3 Tagen je 3,0 g, in den folgenden 8 Tagen je 5,0 g, so dass er im Verlaufe von 11 Tagen 49 g des Natriumsalzes = 41,54 g reiner Benzoësäure zu sich nahm. Das Mittel wurde gut vertragen, die Fresslust bestand unverändert. Niemals trat etwa Erbrechen ein, und das Thier blieb während des ganzen Versuches vollkommen gesund.

Der Stickstoff wurde abweichend von allen späteren Versuchen nach Will-Varrentrapp durch Verbrennen mit Natronkalk bestimmt.

Zur Bestimmung von Benzoësäure und Hippursäure wurden 300—400 ccm Harn eingedampft, der Rückstand mit ebenso viel Alkohol extrahirt, in einen Kolben gebracht, gut geschüttelt, 24 Stunden stehen gelassen, abfiltrirt, eingedampft, sodann mit etwas Wasser aufgenommen und durch Salzsäure gefällt. Der Niederschlag wurde auf ein gewogenes Filter gebracht, mit Wasser ausgewaschen, im Exsiccator getrocknet und gewogen. Das Filtrat wurde mit 400—500 ccm alkoholhaltigen Aethers öfters geschüttelt, bis der letzte Aether nach dem Verdunsten keine Spur Krystalle mehr hinterliess. Die nach dem Verdunsten desselben herauskrystallisierte Masse wurde mittelst Alkohols in ein gewogenes Uhrglas oder in eine Glasschale gebracht, Alkohol verjagt, im Exsiccator getrocknet und gewogen.

Die beiden Wägungen zusammen geben die Gesamtmenge der Benzoësäure und Hippursäure an. Die Trennung dieser beiden Säuren geschah durch reinen Aether, indem das Gemenge in einer Reibschale mit demselben gut durchgerieben wurde, wobei sich die Benzoësäure in Aether auflöst, während die Hippursäure darin ungelöst verbleibt. Dieselbe wurde auf einen gewogenen Filter gebracht, mit Aether nachgewaschen, bei  $100^{\circ}\text{C}$ . getrocknet und gewogen. Die so gewonnene Hippursäure von jener Gesamtmenge abgezogen, giebt die Menge der Benzoësäure.

Bei diesem Verfahren ist der durch Schütteln mit Aether aus dem Filtrat erschöpfte Theil nicht vollkommen rein. Es liegt demnach ein geringer Fehler vor, indem die Menge der Hippursäure und Benzoësäure um ein Geringes zu gross ausfällt.

Da die Benzoësäure nach E. Salkowski<sup>1)</sup>, Buchholtz<sup>2)</sup> u. A. stark antiseptische Eigenschaften besitzt, war es nicht ohne Interesse, festzustellen, wie sie nach der innerlichen Darreichung auf die Darmfäulniss einwirkt. Um diese Frage zu beantworten, wurde einmal nach dem Vorgange von Röhmann<sup>3)</sup>, Baumann<sup>4)</sup>, E. Salkowski<sup>5)</sup>, V. Morax<sup>6)</sup>, G. Hoppe-Seyler<sup>7)</sup> die Aetherschwefelsäure bestimmt, um aus dem Vergleich der Menge derselben einen Maassstab für die Darmfäulniss zu gewinnen, weil bekanntlich nach Baumann Fäulnissproducte im Darne wesentlich als gepaarte Schwefelsäure im Harn wieder ausgeschieden werden. Ausserdem wurde die Indicanreaction angestellt, da von jenen Fäulnissproducten das Indolderivat im Harn der Hunde vorwiegt und sich leicht nachweisen lässt.

Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle I S. 144 verzeichnet und der Gang der Stickstoffausscheidung in einer Curve Taf. VI Fig. 1 veranschaulicht.

Vorausschicken will ich noch die Bemerkung, dass zur aufgenommenen Wassermenge auch das zur Zubereitung der Nahrung benutzte Wasser hinzugerechnet wurde. In der Vorperiode wurde also ausser diesem kein Wasser gegeben. In den Tagen, wo das Mittel verabfolgt worden war, wurden ausserdem 100 ccm Wasser zum Auflösen des Medikamentes verwendet. Später musste die Wassermenge wegen des gesteigerten Durstes des Thieres noch um 100 ccm vermehrt werden. Dass in den 3 Tagen der Nachperiode (27., 28., 29. Mai) das specifische Gewicht bedeutend höher ist, als in den übrigen Tagen, röhrt davon her, dass an diesen Tagen täglich je 3,0 g isäthionsauren Natrons zu anderen Zwecken dargereicht worden sind.

Betrachten wir nun den Einfluss des benzoësauren Natrons auf die Stickstoffausscheidung etwas genauer.

Um einen vorurtheilsfreien Vergleich der Stickstoffausscheidungen in den einzelnen Perioden zu gewinnen, stelle ich im Folgenden verschiedene Arten der Berechnung an, ohne ein bestimmtes Urtheil darüber zu fällen, welche die richtigste ist. Als die normale Ausscheidung betrachte ich einmal das Mittel

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1875. No. 22.

<sup>2)</sup> Arch. f. exper. Pathol. Bd. 4. 1875.

<sup>3)</sup> Pflüger's Archiv. Bd. 29. S. 509.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 10. S. 123.

<sup>5)</sup> Dieses Archiv. Bd. 105. 1886.

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10. S. 318. 1886.

<sup>7)</sup> Ebenda. Bd. 12. S. 1. 1888.

T a b e l l e I. Einfluss von benzoësaurem Natron.

Datum 1886.	Körper- gewicht in kg.	Aufgenom- mene Was- sermenge em.	Harnmenge von 24 Stun- den ccm.	Spec. Gew. nach An- füllung auf 500 ccm.	Stickstoff in g			Schwefelsäure als SO <sub>3</sub>		Benzoë- saures Natron eingegeb.	Auf Ben- zoësäure umge- rechnet.
					Harn.	Koth.	Summe.	gesammt.	präform.	gebund.	
4. Mai	14,94	200	300	1028	12,04	0,779	12,819	—	—	—	3,0
5. —	14,94	—	310	1028	12,32	—	13,099	—	—	—	2,54
6. —	14,90	—	300	1028	13,16	—	13,939	—	—	—	2,54
7. —	14,85	—	340	1020	—	—	—	—	—	—	3,0
8. —	14,81	—	360	1027	12,04	0,524	12,564	0,989	0,879	0,110	2,54
9. —	14,77	—	390	1028	12,32	—	12,844	—	—	—	2,54
10. —	14,80	300	360	1028	12,74	—	13,264	—	—	—	3,0
11. —	14,86	—	320	1032	12,88	—	13,404	—	—	—	2,54
12. —	14,59	—	360	1032	12,04	—	12,564	—	—	—	2,54
13. —	14,90	—	340	1034	12,46	—	12,984	—	—	—	5,0
14. —	14,83	—	430	1038	14,98	—	15,504	1,099	0,983	0,116	4,24
15. —	14,79	—	345	1034	11,48	—	12,004	—	—	—	5,0
16. —	14,81	—	370	1035	13,02	—	13,544	—	—	—	4,24
17. —	14,75	—	400	1033	12,18	—	12,704	—	—	—	5,0
18. —	14,77	—	400	1033	14,70	—	15,224	0,961	0,878	0,083	4,24
19. —	14,84	400	305	1032	11,76	—	12,284	—	—	—	5,0
20. —	14,81	—	460	1035	12,18	—	12,704	—	—	—	4,24
21. —	14,77	—	430	1024	10,92	—	11,444	—	—	—	4,24
22. —	14,66	—	320	1023	11,76	—	12,284	—	—	—	4,24
23. —	14,65	—	—	—	11,90	0,651	12,551	—	—	—	4,24
24. —	14,72	—	230	1025	12,18	—	12,831	—	—	—	4,24
25. —	14,85	—	255	1026	12,18	—	12,831	—	—	—	4,24
26. —	14,85	—	275	1025	12,18	—	12,831	—	—	—	4,24
27. —	14,95	—	250	1030	12,18	—	12,831	—	—	—	4,24
28. —	15,07	—	280	1029	11,04	—	11,691	—	—	—	4,24
29. —	15,11	—	384	1030	12,04	—	12,691	—	—	—	4,24
30. —	14,91	—	455	1026	11,76	—	12,411	—	—	—	4,24
31. —	14,96	—	310	1024	11,34	—	11,991	—	—	—	4,24
1. Juni	15,00	—	350	1027	11,20	—	11,851	—	—	—	4,24
2. —	15,03	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,24
3. —	15,08	375	1027	12,32	—	—	—	—	—	—	4,24
4. —	15,10	490	1027	12,60	—	—	—	—	—	—	4,24
5. —	15,13	390	1028	12,74	—	—	—	—	—	—	4,24
6. —	15,12	295	1027	12,74	—	—	—	—	—	—	4,24

der Ausscheidungen während der ganzen Versuchszeit, dann das Mittel der Ausscheidungen in der Vorperiode allein und endlich das Mittel der Ausscheidungen in der Vorperiode und Nachperiode zusammen. Die Tage, in welchen das Medicament verabfolgt wurde, nenne ich die Säuretage.

Es wurde ausgeschieden:

Fall I. Wird das Mittel der Ausscheidungen in der ganzen Versuchszeit als die normale Ausscheidung betrachtet und  $12.812 = 100$  gesetzt.

so ist die mittlere Ausscheidung in den

Säuretagen 13,289 = 103,7

die stärkste Ausscheidung am 14. Mai 15,504 = 121,0

Fall II. Wird das Mittel der Ausscheidungen in der Vorperiode als die normale Ausscheidung betrachtet und

13,053 = 100 gesetzt,

so ist die mittlere Ausscheidung in den

Säuretagen . . . . . 13,289 = 101,8

die stärkste Ausscheidung am 14. Mai 15,504 = 118,8.

Säuretagen . . . . . 13,289 = 104,7

die stärkste Ausscheidung am 14. Mai 15,504 = 122,0.

Nach allen Betrachtungen fand also unter dem Einfluss des benzoësauren Natrons eine vermehrte Stickstoffausscheidung statt, aber eine nur sehr geringfügige, die Steigerung beträgt im Mittel nur 2—5 pCt. und im Maximum 19—22 pCt. über die normale Ausscheidung.

Es ist somit bewiesen, dass das benzoësaure Natron auch im gut genährten Organismus und in einer denselben nicht krank machenden Dosis einen vermehrten Eiweisszerfall bewirkt, diese Wirkung ist aber im normalen Ernährungszustande des Organismus viel geringer als bei mangelhafter Ernährung. Es ist sehr auffällig, dass in der vorliegenden Versuchsreihe die Wirkung auf den Eiweisszerfall sehr viel geringer ausgefallen ist, wie in der nach den gleichen Methoden und ebenfalls im Stickstoffgleichgewicht angestellten Versuchsreihe von C. Virchow, in welcher die Steigerung über die Norm 25—40 pCt. betrug. Wenn im Versuche von Virchow auch die angewendeten Dosen höher waren, nehmlich 38 g in 6 Tagen, also pro Tag durchschnittlich 6,33 g, während in unserem Versuche 41,54 g in 11 Tagen oder pro Tag 3,78 g gegeben wurden, so kommt in Betracht, dass das Körpergewicht der Hunde ein sehr verschiedenes war. Rechnet man die Dosis auf 1 kg Thier um, so ergiebt sich im Mittel pro Tag für den Hund von Virchow

$$\frac{6,33}{26,52} = 0,238 \text{ g, im vorliegenden Versuche } \frac{3,78}{14,90} = 0,253 \text{ g}$$

Benzoësäure. Die Dosis ist in dem Versuche von Virchow also pro kg Körpergewicht berechnet nicht höher, und man wird daher den Einwurf von Binz, dass die starke Steigerung des Eiweisszerfalls in dem Versuche von Virchow mit der krankmachenden Wirkung der Benzoësäure in Zusammenhang stand, nicht von der Hand weisen können. Für den Umstand, dass die Benzoësäure als Natriumsalz eine wesentlich verschiedene Wirkung in den Versuchen äusserte, kann man kaum eine andere Erklärung als die Individualität des Versuchstieres finden.

Berechne ich nun die Stickstoffeinfuhr mit dem Fleisch nach der Mittelzahl von Voit (3,4 pCt.), welche ich aus den später anzuführenden Gründen bei der Berechnung des mit dem Fleisch eingenommenen Stickstoffs bei allen Versuchen zu Grunde lege, so nahm das Thier in 32 Versuchstagen 435,2 g Stickstoff in 12800 g Fleisch ein und in demselben Zeitraum schied es 412,691 g Stickstoff aus. Es wurde also  $432,2 - 412,691 = 22,509$  g in 32 Tagen oder pro Tag 0,788 g Stickstoff nicht wieder im Harn und Koth gefunden. Zur Erklärung dieses Minus von Stickstoff kommen folgende Umstände in Betracht:

1) Der Hund zeigte einen ziemlich erheblichen Haarausfall und Abstossung von Epidermisschuppen. Von diesen wird nur ein kleiner Theil verschluckt und in den Fäces dem Stickstoffgehalt nach bestimmt, der grössere Theil entgeht der Bestimmung.

2) Es ist sehr wahrscheinlich, dass ein Theil des Stickstoffs im Organismus zurückgehalten wurde, weil das Thier sich noch im Wachsthumss stadium befand, worauf auch die Zunahme des Körpergewichtes während der Versuchszeit hindeutet.

3) Die Stickstoffbestimmung nach Will-Va rrentrapp ist mit einem kleinen Fehler behaftet.

Man ist daher nicht berechtigt, aus dem Verluste von 0,788 g Stickstoff pro Tag einen Schluss über das Stickstoffdeficit zu ziehen. Dazu ist die Dauer des Versuches auch zu kurz.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, ist die Menge der gebundenen Schwefelsäure in der späteren Periode der Säuretagen vermindert, ebenso war die Indicanreaction in den letzten Tagen schwächer. Da aber bei diesem Versuche nur einige Bestimmungen ausgeführt worden sind, so lassen sich daraus keinerlei bestimmte Schlussfolgerungen ziehen<sup>1)</sup>.

Was die Ausscheidung der Benzoësäure betrifft, so wurden von 28,82 g derselben in 8 Tagen<sup>2)</sup> 21,83 g = 75,7 pCt. der eingenommenen im Harn wiedergefunden, und zwar 12,13 g als Benzoësäure und 9,7 g als Hippursäure. Der als Hippursäure ausgeschiedene Theil der Benzoësäure beträgt also etwa 45 pCt., die übrigen 55 pCt. sind unverändert als Benzoësäure ausgeschieden. Vielleicht hängt die schwache Einwirkung der Benzoësäure in vorliegendem Versuche mit der relativ reichlichen Bildung von Hippursäure zusammen. Hippursaures Salz ist ohne allen Einfluss auf den Eiweisszerfall<sup>3)</sup>. In dem Versuche von Virchow war nun eine minimale Bildung von Hippursäure zu constatiren.

Die erhaltenen Resultate fasse ich hier kurz zusammen:

1. Benzoësaures Natron bewirkt beim Hunde im normalen Ernährungszustande und in einer sein Wohlbefinden nicht schädigend.

<sup>1)</sup> Ich verweise auf den Versuch II.

<sup>2)</sup> Am 13., 16. und 18. Mai wurde die Bestimmung der Benzoësäure und Hippursäure nicht ausgeführt.

<sup>3)</sup> Vgl. den Versuch IV mit Salicylsäure.

digenden Dosis eine vermehrte Eiweisszersetzung, welche im Mittel 2—5 pCt. und im Maximum 19—22 pCt. über den normalen Umsatz beträgt. Die Wirkung ist somit im normalen Ernährungszustande nicht so beträchtlich, wie bei ungenügender Ernährung.

2. Von der resorbirten Benzoësäure erschien beinahe die Hälfte als Hippursäure und die andere Hälfte unverändert als Benzoësäure im Harn wieder, während in der Versuchsreihe von C. Virchow nur sehr geringfügige Quantitäten von Hippursäure gebildet wurden.

### Versuch II. Reine Benzoësäure.

Dieser Versuch wurde viel später, als die meisten andern, und zwar zum Zwecke angestellt, um einerseits festzustellen, ob die reine Benzoësäure auf den Eiweissumsatz des Organismus dieselbe Wirkung äussert wie ihr Natriumsalz, — es waren die bisherigen Versuche stets mit Natriumsalz angestellt worden — um andererseits den vorigen Versuch zu ergänzen, da wir dort die Frage über die antiseptische Wirkung der Benzoësäure auf die Darmfäulniss offen gelassen haben.

Ein weiblicher Hund von circa 36 kg Körpergewicht bekam täglich 450 g Fleisch und 100 g Speck mit 200 cem Wasser gekocht, nachdem er genau um 12 Uhr catheterisirt und die Blase mit 200 cem lauwarmen Wassers ausgespült worden war. Ausserdem wurden dem Thier je nach seinem Bedürfnisse 400—600 cem Wasser gegeben (wie in der Tabelle angegeben). Ein grosser Vortheil bei diesem Versuche war der Umstand, dass das Thier den Harn von 24 Stunden vollkommen zurückhielt, so dass während der ganzen Versuchszeit kein Tropfen Harn verloren ging. In den ersten beiden Tagen nahm das Thier keine Nahrung zu sich, da dasselbe an das ihm gebotene Futter nicht gewöhnt war; erst vom 4. Versuchstag an frass es das Futter regelmässig und vollkommen auf.

Nachdem das Stickstoffgleichgewicht hergestellt worden war, bekam der Hund reine Benzoësäure mit dem Futter gut gemischt, und zwar 3 Tage je 3,0 g, die darauf folgenden 3 Tage je 5,0 g, so dass binnen 6 Tagen 24,0 g = 4,0 g pro Tag oder 0,111 g pro kg Körpergewicht reiner Benzoësäure gegeben wurden.

Das Mittel wurde gut vertragen, Erbrechen oder Veränderungen im Allgemeinbefinden wurden nicht wahrgenommen.

Alle Stickstoffbestimmungen wurden nach Kjeldahl ausgeführt. Die Haare und Epidermisschuppen, welche im Käfig abfielen, wurden täglich sorgfältig in einer Porzellanschale aufgesammelt, auf dem Wasserbade getrocknet,

gewogen, mit der Scheere fein geschnitten und gepulvert, worauf aus der gut gemischten Masse 2 genau abgewogene Proben von circa 0,5 g zur Stickstoffbestimmung entnommen wurden. Die Abgrenzung der Fäces wurde durch Klystier erzielt. Die Bestimmung der Benzoesäure und Hippursäure im Harn wurde genau in der oben angegebenen Weise ausgeführt. Zur Anstellung der Indicanreaction wurden je 10 ccm Harn und Salzsäure in einem Reagensglas gemischt, mit etwa 1 ccm stark verdünntem Bromwasser versetzt, sodann nach einigen Minuten mit Chloroform geschüttelt.

Die erhaltenen Resultate sind in der Tabelle II. S. 150 und in Curve Fig. 2. Taf. VI. verzeichnet.

Der Stickstoff am ersten Tage (15. Juli) röhrt von der früheren gemischten Kost her. Darauf folgen 2 Hungertage. Da am 2. Hungertage (17. Juli) das Thier etwas von dem vorgesetzten Futter frass, so ist die geringe Vermehrung des Stickstoffs an diesem Tage gegenüber der Ausscheidung an dem vorhergehenden erklärlieh. Von dem 4. Versuchstag an wurde das Futter regelmässig aufgefressen. Da unzweifelhaft dieser 4. Tag noch unter dem Einfluss der Inanition stand, so schalte ich ihn von der Betrachtung ganz aus. Es wurden dann in den übrigen 22 Versuchstagen 339,224 g oder pro Tag 15,42 g Stickstoff im Harn, Koth und Haaren ausgeschieden. Mit dem Futter nahm das Thier in diesen Tagen 336,60 g Stickstoff in 9900 g Fleisch oder pro Tag 15,3 g Stickstoff in 450 g Fleisch ein. In 22 Tagen wurde also  $339,224 - 336,60 = 2,624$  g oder pro Tag 0,12 g Stickstoff mehr ausgeschieden, als das Thier ihn mit dem Futter aufgenommen hatte. Die Menge des eingenommenen und abgegebenen Stickstoffs in 22 Tagen deckt sich also fast vollkommen.

Nach dieser Betrachtung gehe ich auf die Stickstoffausscheidung in den einzelnen Perioden näher ein.

Es wurden ausgeschieden:

T a b e l l e II.  
Einfluss von reiner Benzoësäure.

Datum. 1887.	Körper- gewicht in kg.	Aufgenom- mene Was- sermenge <sup>1)</sup> in ccm.	Harnmenge von 24 Stdn. in ccm.	Spec. Gew. nach Auf- füllung auf 800 ccm.	Stickstoff in g			Gebundene Schwefelsäure im Harn.
					Harn.	Koth.	Haare + Epider- mis.	
15. Juli	36,15	—	500	1020	17,290			
16. —	35,25	—	200	1010	6,265			
17. —	35,35	—	200	1018	6,895			
18. —	35,36	300	290	1016	12,600	0,457	0,244	13,917
19. —	35,60	—	320	1018	13,216	—	—	15,933
20. —	35,80	—	380	1017	15,232	—	—	14,869
21. —	35,90	—	360	1017	14,168	—	—	14,813
22. —	36,15	—	350	1020	14,112	—	—	14,981
23. —	36,32	—	360	1017	14,280	—	—	14,141
24. —	36,50	—	340	1017	13,440	—	—	15,373
25. —	36,55	—	340	1017	14,672	—	—	13,973
26. —	36,55	—	340	1016	13,972	—	—	13,805
27. —	36,55	—	350	1017	13,104	—	—	13,861
28. —	36,40	—	340	1017	13,160	—	—	0,0995
29. —	36,10	—	400	1019	15,344	—	—	16,045
30. —	36,05	600	400	1018	15,344	—	—	0,0995
31. —	35,65	300	420	1020	16,184	—	—	16,045
1. Aug.	36,00	600	380	1018	15,176	—	—	0,1013
2. —	36,05	—	450	1021	17,304	0,504	—	16,885
3. —	36,20	—	460	1020	16,744	—	—	18,052
4. —	36,20	—	420	1019	15,344	—	—	0,0690
5. —	36,45	—	500	1019	14,448	—	—	15,877
6. —	36,40	—	650	1020	14,336	—	—	0,0694
7. —	36,00	—	510	1023	15,288	—	—	15,084
8. —	35,75	500	390	1018	14,560	0,601	—	0,0820
9. —	36,06	600	380	1017	14,504	—	—	16,063

<sup>1)</sup> Das zur Zubereitung des Futters verwendete Wasser wurde nicht hinzugerechnet, dies gilt auch für alle folgenden Tabellen.

Fall I. Wird das Mittel der Ausscheidungen in der ganzen Versuchszeit als die normale Ausscheidung betrachtet und

$$15,420 = 100 \text{ gesetzt,}$$

so ist die mittlere Ausscheidung in den

Säuretagen . . . . . 16,321 = 105,8  
die stärkste Ausscheidung am 2. August 18,052 = 117,1.

Fall II. Wird das Mittel der Ausscheidungen in der Vorperiode als die normale Ausscheidung betrachtet und

$$15,052 = 100 \text{ gesetzt,}$$

so ist die mittlere Ausscheidung in den

Säuretagen . . . . . 16,321 = 108,4  
die stärkste Ausscheidung am 2. August 18,052 = 119,9.

Fall III. Wird das Mittel der Ausscheidungen in der Vor- und Nachperiode zusammen als die normale Ausscheidung betrachtet und . . . . . 15,093 = 100 gesetzt, so ist die mittlere Ausscheidung in den

Säuretagen . . . . . 16,321 = 108,1  
die stärkste Ausscheidung am 2. August 18,052 = 119,6.

Demnach wurde durch die reine Benzoësäure ein vermehrter Eiweisszerfall von 6—8 pCt. im Mittel und von 17—20 pCt. im Maximum über den normalen Umsatz bewirkt. Ein deutlicher Unterschied zwischen der reinen Benzoësäure und ihrem Natriumsalz ist in dieser Hinsicht nicht nachweisbar, indessen wirkt die freie Benzoësäure eher etwas stärker.

Die Zahlen der Benzoë- und Hippursäure in der Tabelle, welche leider nur in den letzten Tagen ermittelt worden sind, zeigen an, dass die Säure fast vollkommen resorbirt worden ist.

Die Indicanreaction, welche in den Tagen der Vorperiode sehr ausgeprägt war, wurde namentlich in den letzten Säuretagen und in der Nachperiode deutlich vermindert. Vollkommen verschwand sie jedoch niemals.

Bei der Betrachtung der gebundenen Schwefelsäure rechne ich die beiden Tage der Nachperiode zu den Säuretagen mit, weil die Wirkung der Benzoësäure unzweifelhaft noch bestand, wie dies die Indicanreaction auch zeigt.

Gebundene Schwefelsäure wurde im Harn entleert:

in 5 Tagen der Vorperiode 0,4513 g SO<sub>3</sub>  
pro Tag 0,0903 -

in 8 Säuretagen . . . . . 0,6123 g SO<sub>3</sub>  
 pro Tag 0,0765 - .  
 Wird 0,0903 = 100 gesetzt,  
 so ist 0,0765 = 80.

Demnach wurde die Menge der gebundenen Schwefelsäure unter dem Gebrauche von Benzoësäure durchschnittlich um 20 pCt. der normalen Ausscheidung vermindert.

Die Untersuchung der Bakterien in den Fäces wurde zweimal vorgenommen. Am Ende der Vorperiode und am Ende der Säuretagen wurde der Fäces gleich nach der Ausspülung der Blase durch ein Klysma mit 200 ccm lauwarmen Wassers in eine Porzellanschaale entleert und von der Mitte der festen Kothmasse wurde genau 1,0 g in eine sterilisierte Schale entnommen und mit 100 cc. sterilisierten Wassers unter allmählichem Zusatz und stetem Umrühren aufgelöst, alsdann wurde von dieser Lösung oder richtiger Suspension mittelst sterilisirter Pipette 1 Tropfen mit Nährgelatine gemischt auf eine Platte gegossen (No. 1). 1 ccm von der Kothlösung wurde in einen mit 100 ccm Wassers vorher sterilisierten Kolben gebracht, gut geschüttelt und davon 1 Tropfen auf eine zweite Platte gegossen (No. 2). Auf gleiche Weise wurde daraus eine dritte Verdünnung gemacht (No. 3).

Es ergaben sich:

	Zahl der Colonien in der Vorperiode		
	Platte No. 1.	Platte No. 2.	Platte No. 3.
Nach 24 Stunden	4998	1	0
Nach 2 mal 24 Stunden	verflüssigt	225	7
Zahl der Colonien in den Säuretagen			
	Platte No. 1.	Platte No. 2.	Platte No. 3.
Nach 24 Stunden	792	0	0
Nach 2 mal 24 Stunden	792	13	5.

Bei diesem Verfahren war die Verdünnung von No. 1 noch nicht gross genug. Die Zählung der einzelnen Colonien gelang namentlich am Normaltag sehr schwierig. In No. 2 und No. 3 war dagegen die Verdünnung schon zu stark. Die Zahl der Bakteriencolonien in den beiden Platten von No. 1 verhält sich wie 4992:792 oder rund 6:1. Demnach wurde die Zahl der Bakterien im Darme unter dem Gebrauche von Benzoësäure etwa auf  $\frac{1}{6}$  der normalen herabgesetzt.

Aus allen diesen Untersuchungen ist wohl der Schluss gestattet, dass die antiseptischen Eigenschaften der Benzoësäure nach der innerlichen Darreichung derselben auch im Darmkanale fortbestehen. Die dadurch bedingte Verminderung der Bakterienzahl im Darme ist indessen ungleich grösser, wie die der gebundenen Schwefelsäure im Harn, so dass mir die Vermuthung nicht ganz unbegründet erscheint, dass unter den vielen Bakterienarten im Darmtractus diejenigen, deren Stoffwechselproducte im Harn als Aetherschwefelsäure ausgeschieden werden, gegen die Einwirkung der Benzoësäure widerstandsfähiger sind, wie die übrigen<sup>1)</sup>.

Die erhaltenen Resultate fasse ich kurz folgendermaassen zusammen:

1. Der Genuss reiner Benzoësäure bewirkt beim Hunde im normalen Ernährungszustande ebenfalls eine vermehrte Eiweisszersetzung, welche 6—8 pCt. im Mittel und 17—20 pCt. im Maximum über den normalen Umsatz beträgt. Ein Unterschied zwischen reiner Benzoësäure und ihrem Natriumsalz ist in dieser Hinsicht nicht deutlich nachweisbar, jedoch ist die Wirkung der freien Säure eher etwas stärker.

2. Die antiseptische Wirkung der Benzoësäure besteht nach der innerlichen Darreichung derselben auch im Darmtractus fort. Die Menge der gebundenen Schwefelsäure im Harn wurde dabei nur um 20 pCt. der normalen Ausscheidung herabgesetzt, während die Zahl der Bakterien im Darm dadurch circa auf  $\frac{1}{8}$  der normalen reducirt wurde. Der Indicangehalt im Harn nahm dabei ebenfalls deutlich ab, verschwand aber nicht vollkommen.

3. Die reine Benzoësäure wurde beim innerlichen Gebrauche fast vollkommen resorbirt und erschien davon beinahe die Hälfte als Hippursäure im Harn, während der übrige Theil unverändert als solche ausgeschieden wurde.

### Versuch III. Salicylsäures Natron.

Mit der Frage über die Wirkung der Salicylsäure auf den Eiweissumsatz im Organismus haben sich bisher drei Autoren beschäftigt.

<sup>1)</sup> Die gleiche Erfahrung wurde bei Acetanilid (Antifebrin) gemacht.

Zuerst hat S. Wolfsohn<sup>1)</sup> 6 Versuche hierüber an Hunden angestellt. Bei zweien von diesen trat eine starke Verminderung und in den darauf folgenden Tagen eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung im Harn ein. Die 4 übrigen Versuche, bei welchen die Salicylsäure einmal rein, dreimal als Natriumsalz dem Hunde entweder im Hungerzustande oder bei Fleischfütterung gegeben wurden, ergaben sämmtlich eine von Anfang an eintretende Vermehrung der Harnstoffausscheidung.

Der Versuch von C. Virchow<sup>1)</sup> hat beim Hunde ebenfalls einen vermehrten Eiweisszerfall durch die Salicylsäure constatirt.

Bei allen diesen Untersuchungen waren leider die Versuchstiere durch das Mittel stark angegriffen und in den meisten Fällen trat Erbrechen ein, welche beiden Umstände die Resultate wesentlich trübten.

In der letzten Zeit hat E. G. Salomé<sup>1)</sup> einen Versuch an sich selbst angestellt. Hierbei constatirte er erst durch grosse Dosen Salicylsäure eine vermehrte Ausscheidung des Stickstoffs und der Harnsäure. Es ist dabei sehr auffallend, dass kleine Dosen dieses Mittels keine Vermehrung des Harnstoffs, und eine geringe Verminderung der Harnsäure hervorriefen.

Aus dem Versuche von P. Fürbringer<sup>2)</sup> geht ferner hervor, dass das salicylsaure Natron bei Diabetikern eine Abnahme des Harnstoffs bewirkt.

Es sind also eiweisszersetzende Eigenschaften der Salicylsäure noch nicht ganz sicher festgestellt; und Binz verlangt daher mit Recht noch weitere Untersuchungen mit nicht krankmachenden Dosen.

Das ist der Grund, warum ich diesen Versuch hier wiederhole.

Die Hündin, welche schon zum Versuch I benutzt worden war, wurde durch Fütterung mit 400 g Fleisch, 50 g Speck und mit 200 ccm Wasser in eine annähernd gleichmässige Stickstoffausscheidung gebracht.

Am 10. Versuchstag (26. Juli) nahm das Thier mit dem Futter gemischt 5,0 g Salicylsäure, welche vorher mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert worden war. Nach einigen Minuten wurde von dem Genossenen über  $\frac{2}{3}$  erbrochen und nicht wieder aufgefressen.

Am 11. Tage verweigerte der Hund das mit Salzlösung gemischte Futter. Es wurde daher die neutralisierte Lösung von 3,0 g Salicylsäure durch die

<sup>1)</sup> Vgl. die Einleitung.

<sup>2)</sup> Archiv f. klin. Med. 1878. Bd. 21. S. 476.

Sonde in den Magen eingeführt. Darauf frass er das Futter ohne Salzlösung auf. Erst 14 Stunden<sup>1)</sup> nach der Nahrungsaufnahme erbrach er von dem Genossenen über die Hälfte fast unverändert und frass es nicht wieder auf.

Am 12. Tage wurden 3,0 g Salicylsäure gleich nach der Nahrungsaufnahme durch die Sonde in den Magen hineingebracht. Nach wenigen Minuten wurde das Futter fast vollkommen erbrochen und nicht wieder aufgefressen.

Da das Thier stark angegriffen war, musste das Mittel ausgesetzt werden; doch frass es in den folgenden Tagen das Futter wieder völlig auf.

Dieser Versuch ist zwar für unsere Zwecke unbrauchbar, da er aber dennoch in einigen Punkten Interesse bietet, so verzeichne ich den Gang der Stickstoffausscheidung in folgender

### T a b e l l e III.

#### Einfluss der Salicylsäure auf die Stickstoffausscheidung.

Datum.	Körpergewicht in kg.	Harmenge von 24 Stunden cem.	Specifisches Gewicht nach Auffüllung auf 500 cem.	Stickstoff im Harn.	Salicylsäure (als Natriumsalz).
17. Juli 1886	19,65	210	1022	10,36	
18. -	18,51	220	1024	11,20	
19. -	18,50	275	1026	12,32	
20. -	18,45	verloren			
21. -	18,35	270	1027	12,88	
22. -	18,27	270	1030	14,14	
23. -	18,23	260	1027	13,16	
24. -	18,21	230	1027	12,60	
25. -	18,16	320	1040	12,04	
26. -	17,42	320	1037	13,30	5,0
27. -	17,28	320	1022	9,94	3,0
28. -	17,75	260	1020	10,64	3,0
29. -	17,58	300	1023	11,76	
30. -	17,80	330	1023	11,34	
31. -	17,92				

Wenn ich die Menge des gefressenen Fleisches in den 3 Säuretagen ungefähr berechne, indem ich das Quantum der erbrochenen Masse von dem Futter abziehe, so ist am ersten Säuretag nur ein Drittel des Futters = circa 130 g Fleisch, am 2. Tag etwa die Hälfte = 200 g und am 3. Tag nichts von dem Genossenen zurückbehalten worden. Demnach wurde in diesen 3 Tagen circa 11,22 g Stickstoff in 330 g Fleisch im Ganzen aufgenommen, während die ausgeschiedene Stickstoffmenge in denselben Tagen 33,84 g betrug. Es wurde also in 3 Säure-

<sup>1)</sup> An diesem Tage wurde das Futter erst um 5 Uhr Nachmittags aufgefressen. Das Erbrechen trat am folgenden Morgen gegen 7 Uhr ein.

tagen ungefähr 22,0 g Stickstoff mehr ausgeschieden, als mit dem Futter eingenommen worden war. Wenn auch dieser Ueberschuss der Ausscheidung über die Einnahme durchaus nicht allein auf die Wirkung der Salicylsäure zu beziehen ist, so ist dieselbe doch jedenfalls wesentlich daran betheiligt.

Die Ausscheidung von 10,64 g Stickstoff am dritten Säuretag, wo das Futter gleich nach der Aufnahme fast vollkommen erbrochen und nicht wieder aufgefressen wurde, machen mit der obigen Betrachtung zusammen die eiweisszersetzenden Eigenschaften der Salicylsäure sehr wahrscheinlich; da aber das Thier durch das Mittel stark angegriffen war und namentlich die durch das Erbrechen bedingte unregelmässige Nahrungsaufnahme keinen sicheren Maassstab für die eingenommene Stickstoffmenge giebt, ist es uns nicht gestattet, aus diesem Versuche über die Wirkung der Salicylsäure auf den Eiweissumsatz einen Schluss zu ziehen.

Sehr auffallend ist hier die Thatsache, dass am 2. Säuretag über die Hälfte des genossenen Futters erst nach 14 Stunden nach der Aufnahme fast unverändert erbrochen wurde. Daraus geht unzweifelhaft hervor, dass das salicylsaure Natron beim Hunde in einer relativ grossen Dosis gegeben die Verdauung wesentlich beeinträchtigt und das genossene Futter unter Umständen eine sehr lange Zeit fast unverändert im Magen liegen bleibt.

Ich glaube daher, dass die anfängliche starke Abnahme der Stickstoffausscheidung in den ersten beiden Versuchen von S. Wolffsohn zum Theil durch die in Folge der gestörten Verdauung durch die Salicylsäure mangelhaft stattgehabte Resorption des aufgenommenen Futters, zum Theil durch den in Folge des Erbrechens unvermeidlichen Verlust des Stickstoffs bedingt ist.

#### Versuch IV. Salicylsaures Natron.

Die bisherigen Versuche haben uns gezeigt, dass die Hunde die Salicylsäure schlecht vertragen und dieselbe bei ihnen sehr leicht Erbrechen erregt, welcher Umstand die Wirkung dieses Medicamentes auf den Eiweissumsatz jedenfalls stark beeinträchtigt und die Anstellung vorwurfsfreier Versuche unmöglich macht. Um diesen Uebelstand möglichst zu vermeiden, habe ich den folgenden Versuch an einem grossen Hunde mit einer kleinen Menge salicylsauren Natrons angestellt, derselbe verlief

glücklicher Weise vollkommen glatt; Erbrechen und sonstige Störungen im Allgemeinbefinden wurden während und nach der Versuchszeit niemals beobachtet.

Nachdem eine circa 25,7 kg schwere Hündin durch die Fütterung mit 450 g Fleisch, 100 g Speck und 200 ccm Wasser in das Stickstoffgleichgewicht gebracht worden war, bekam sie 4 Tage hinter einander je 2,0 g salicylsauren Natrons dem Futter gut beigemischt, so dass sie im Verlaufe von 4 Tagen 8,0 g des Natronsalzes = 6,08 g der reinen Salicylsäure im Ganzen bekam.

Die Ausspülung der Blase und die Bestimmung des Stickstoffs in den abgefallenen Haaren und Epidermisschuppen wurden bei diesem Versuche noch nicht ausgeführt.

Zur Bestimmung der reducirenden Substanz im Harn wurden nach E. Salkowski<sup>1)</sup> 5 ccm Harn mit 5 ccm Natronlauge von 1,34 spec. Gewicht und 3—6 ccm Kupfersulfatlösung (10procentig) gemischt, in einem kleinen Kölbchen zum Sieden erhitzt und 5 Minuten im Sieden erhalten, dann mit Wasser verdünnt, mit nicht zu starker Salzsäure angesäuert, auf ungefähr 100 ccm gebracht, ferner mit einer verdünnten Lösung von Rhodankalium in möglichst geringem Ueberschuss ausgefällt, der entstandene weisse Niederschlag von Kupferrhodanür nach 24 Stunden auf einem gewogenen Filter gesammelt, ausgewaschen, bei 115° getrocknet, gewogen. Berechnet man die reducirende Substanz als Traubenzucker, so entsprechen 607 Theile desselben 180 Theilen wasserfreien Traubenzuckers.

Die erhaltenen Resultate sind in der Tabelle IV. S. 158 u. 159 und Curve Fig. 3 Taf. VI. verzeichnet.

In 31 Tagen (vom 1. October bis 1. November ausschliesslich 9. October) wurden 480,909 g pro Tag also 15,513 g Stickstoffs ausgeschieden. Mit dem Futter nahm das Thier 474,3 g Stickstoff in 13,95 kg Fleisch im Ganzen, pro Tag 15,3 g Stickstoff in 450 g Fleisch ein. Es hat demnach 480,909—474,3 = 6,609 g Stickstoff in 31 Tagen, pro Tag also 0,213 g Stickstoff mehr ausgeschieden, als mit dem Futter eingenommen.

Dieses Plus der Stickstoffausscheidung kommt unzweifelhaft von dem Umstände her, dass der Versuch in einer Zeit abgeschlossen wurde, in welcher das Thier nach der Einwirkung der Salicylsäure noch nicht wieder vollkommen in das Stickstoffgleichgewicht gekommen war, d. h. den durch die Salicylsäure bewirkten Verlust noch nicht wieder gedeckt hatte.

Was man bei diesem Versuche als die normale Ausscheidung betrachten soll, ist schwer anzugeben, weil einmal die

<sup>1)</sup> Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1886. No. 10.

T a b e  
Einfluss von salic.

Datum. 1886.	Körpergewicht in kg.	Aufgenomm. Was- sermenge in ccm.	Harnmenge von 24 Stunden in ccm.	Stickstoff im			Harn- säure.	Reducirende Sub- stanz im Harn au- wasserfreien Trau- benzucker be- rechnet	
				Spec. Gew. nach Auffüllung auf 800 ccm.	Harn.	Koth.		g.	pCt.
1. Oct.	25,69	100	310	1020	14,140	0,590	14,730	—	—
2. -	25,47	-	—	1025	15,092	-	15,682	—	—
3. -	25,36	-	—	1022	15,330	-	15,920	—	—
4. -	25,37	-	340	1022	15,092	-	15,682	0,108	4,006 1,18
5. -	25,23	-	330	1022	14,504	-	15,094	0,107	2,800 0,85
6. -	25,16	-	340	1023	15,680	0,585	16,265	0,102	2,399 0,71
7. -	25,13	200	340	1022	15,484	-	16,069	0,090	4,110 1,21
8. -	25,20	-	340	1022	15,680	-	16,265	0,095	3,900 1,15
9. -	25,05	-	verlor.	—	—	-	—	—	—
10. -	25,10	-	350	1025	15,876	-	16,461	0,106	4,110 1,17
11. -	24,94	-	—	1030	16,464	-	17,049	0,138	4,980 —
12. -	24,51	-	340	1032	18,228	-	18,813	0,157	5,044 1,48
13. -	24,11	-	300	1028	17,444	-	18,029	0,122	4,110 1,37
14. -	24,10	-	—	1025	17,444	0,464	17,908	0,097	4,200 —
15. -	23,75	-	—	1023	15,484	-	15,948	0,064	2,659 —
16. -	23,55	400	250	1021	14,504	-	14,968	0,083	1,453 0,58
17. -	23,75	-	260	1022	13,916	-	14,380	0,078	0,814 0,31
18. -	23,85	-	300	1020	14,112	-	14,576	0,078	2,280 0,76
19. -	24,10	-	280	1020	14,504	-	14,968	0,071	1,950 0,70
20. -	24,25	-	280	1021	14,112	-	14,576	0,062	0,870 0,31
21. -	24,45	-	320	1024	15,680	-	16,144	0,083	1,130 0,35
22. -	24,59	-	340	1024	15,288	-	15,752	0,083	1,785 0,53
23. -	24,72	-	350	1024	15,092	0,451	15,543	0,087	2,980 0,85
24. -	24,75	-	400	1027	15,092	-	15,543	0,078	2,090 0,52
25. -	24,52	-	390	1025	14,112	-	14,563	0,050	2,090 0,54
26. -	24,45	-	430	1026	14,896	-	15,347	0,058	2,366 0,55
27. -	24,41	-	440	1026	14,308	-	14,759	0,073	2,850 0,65
28. -	24,33	-	430	1026	13,720	-	14,171	—	—
29. -	24,17	-	360	1023	14,112	-	14,563	—	—
30. -	24,10	-	340	1023	13,328	-	13,779	—	—
31. -	24,02	-	390	1023	13,132	-	13,583	—	—
1. Nov.	23,98	-	420	1020	13,328	-	13,779	—	—

Wirkung des Medicamentes nach dem Aussetzen desselben noch einige Tage lang fortbestand, und weil ferner eine compensatorische Minusausscheidung verschieden lang den Säuretagen folgte. Aus demselben Grunde ist hier ein richtiger Vergleich verschiedener Ausscheidungen in den einzelnen Perioden mit mancherlei Schwierigkeiten verknüpft.

Bisher haben wir als die normale Ausscheidung dreierlei

Le IV.  
saurem Natron.

Schwefel in g			Gesamtschwefelsäure im Harn als S.	Gesamt-S im Harn : N im Harn.	SO <sub>3</sub> im Harn als S : N im Harn.	SO <sub>3</sub> im Harn als S : S im Harn.	Salicylsäures Natron eingegeben.	Auf Salicylsäure umgerechnet.	Hippursäure eingegeben.	Stickstoffgehalt in Himmurzäure
Harn.	Koth.	Summa.								
—	—	0,117								
—	—	—								
0,939	—	1,056	0,635	1 : 15,1	1 : 23,8	1 : 1,48				
0,943	—	1,060	0,650	1 : 15,4	1 : 22,3	1 : 1,45				
1,051	0,132	1,183	0,662	1 : 14,9	1 : 24,4	1 : 1,63				
1,043	—	1,175	0,662	1 : 14,8	1 : 23,4	1 : 1,58				
1,066	—	1,198	0,616	1 : 14,7	1 : 25,5	1 : 1,74				
—	—	—								
0,993	—	1,125	0,612	1 : 16,0	1 : 25,9	1 : 1,62	2,0	1,52		
0,997	—	1,129	0,666	1 : 17,1	1 : 24,7	1 : 1,50	2,0	1,52		
1,155	—	1,287	0,824	1 : 15,8	1 : 22,1	1 : 1,40	2,0	1,52		
1,213	—	1,345	0,735	1 : 14,4	1 : 23,7	1 : 1,65	2,0	1,52		
1,028	0,085	1,113	0,701	1 : 17,0	1 : 24,9	1 : 1,47				
0,893	—	0,978	0,643	1 : 17,2	1 : 24,1	1 : 1,39				
0,897	—	0,982	0,643	1 : 16,2	1 : 22,6	1 : 1,40				
0,878	—	0,963	0,616	1 : 15,8	1 : 22,6	1 : 1,43				
0,924	—	1,009	0,639	1 : 15,3	1 : 22,1	1 : 1,45				
1,005	—	1,090	0,624	1 : 14,4	1 : 23,2	1 : 1,75				
0,989	—	1,074	0,607	1 : 14,3	1 : 23,2	1 : 1,63				
1,116	—	1,201	0,708	1 : 14,1	1 : 22,1	1 : 1,58				
1,089	—	1,175	0,701	1 : 14,0	1 : 21,8	1 : 1,53				
0,785	0,072	0,857	0,520	1 : 19,2	1 : 29,0	1 : 1,51				
1,005	—	1,077	0,608	1 : 15,0	1 : 24,8	1 : 1,65				
0,650	—	0,722	0,620	1 : 21,7	1 : 22,8	1 : 1,03				
1,016	—	1,088	0,631	1 : 14,7	1 : 23,6	1 : 1,61				
1,074	—	1,146	0,523	1 : 13,3	1 : 27,5	1 : 2,05				

Betrachtungen angeführt. Einmal wurde das Mittel der Ausscheidungen in der ganzen Versuchszeit, dann das Mittel der Ausscheidungen in der Vorperiode allein und endlich das Mittel der Ausscheidungen in der Vorperiode und Nachperiode zusammen als die normale Ausscheidung betrachtet. Da aber die letzte Betrachtungsweise bei diesem Versuche wegen der dauernden Verminderung fast aller Ausscheidungen in der Nachperiode

unzweifelhaft einen viel geringeren Werth giebt, so lasse ich dieselbe hier ganz weg und führe nur die ersten beiden Be trachtungen an. Um die Wiederholungen zu vermeiden, bezeichne ich das Mittel der Ausscheidungen in der ganzen Versuchszeit oder in den Tagen, soweit die Bestimmungen ausgeführt worden sind, als Mittel I, und das Mittel der Ausscheidungen in der Vorperiode allein als Mittel II.

In Bezug auf die Stickstoffausscheidung stehen die beiden ersten Tage der Nachperiode, wie es aus der Tabelle ersichtlich ist, mehr oder minder noch unter dem Einfluss des Medicamentes. Daher rechne ich diese beiden Tage einmal zu den Säuretagen mit und bezeichne dieselben dann als die Wirkungstage; das andere Mal schalte ich die genannten beiden Tage von der Betrachtung ganz aus, weil sie doch nicht als wirkliche Säuretagen betrachtet werden können, welche unter voller Wirkung des Medicamentes stehen.

Es sind ausgeschieden worden:

in 31 Versuchstagen . . . . .	480,909 g N,
	pro Tag 15,513 -
in 8 Tagen der Vorperiode . . . . .	125,707 -
	pro Tag 15,700 -
in 17 Tagen der Nachperiode (vom 16. October bis 1. November) . . . . .	250,994 -
	pro Tag 14,176 -
in 25 Tagen der Vor- und Nachperiode zusammen	376,701 -
	pro Tag 15,070 -
in 6 Wirkungstagen (10.—15. October) . . . . .	104,208 -
	pro Tag 17,368 -
in 4 Säuretagen. . . . .	70,352 -
	pro Tag 17,588 -
die stärkste Ausscheidung am 12. October . . .	18,813 -

Wird Mittel I als die normale Ausscheidung betrachtet und  
15,513 = 100 gesetzt,

so ist die mittlere Ausscheidung in den

Wirkungstagen . . . . .	17,368 = 112
in den Säuretagen . . . . .	17,588 = 113,4
die stärkste Ausscheidung am 12. Oct.	18,813 = 121,3

Wird Mittel II als die normale Ausscheidung betrachtet und  
 $15,700 = 100$  gesetzt,

so ist die mittlere Ausscheidung

in den Wirkungstagen . . . . .	17,368	= 110,6
in den Säuretagen . . . . .	17,588	= 113,4
die stärkste Ausscheidung am 12. Oct.	18,813	= 119,8

Demnach fand unter dem Einfluss der Salicylsäure eine Mehrausscheidung des Stickstoffs im Mittel von 10,6—12 pCt. in den Wirkungstagen, von 12—13,4 pCt. in den Säuretagen und im Maximum von 19,8—21,3 pCt. über die normale Ausscheidung statt.

Harnsäure wurde ausgeschieden:

Wird Mittel I als die normale Ausscheidung betrachtet und  
 $0,090 = 100$  gesetzt,  
 so ist die mittlere Ausscheidung in den

Wird Mittel II als die normale Ausscheidung betrachtet und  
 $0,100 = 100$  gesetzt,  
 so ist die mittlere Ausscheidung in den

Säuretagen . . . . . 0,131 = 131  
die stärkste Ausscheidung am 12. Oct. 0,157 = 157.

Die Ausscheidung der Harnsäure wurde durch die Salicylsäure ebenfalls vermehrt und zwar im Mittel um 31—45,6 pCt. und im Maximum um 57—74,4 pCt. über die Norm. Die Steigerung der Harnsäureausscheidung ist somit stärker, wie die des Gesamtstickstoffs.

Reducirende Substanz im Harn wurde ausgeschieden, berechnet als Traubenzucker

in 23 Tagen . . . . .	64,976 g,
	pro Tag 2,851 -
in 5 Tagen der Vorperiode . . . . .	17,215 -
	pro Tag 3,443 -
in 14 Tagen der Nachperiode . . . . .	29,517 -
	pro Tag 2,108 -
in 19 Tagen der Vor- und Nachperiode zusammen .	46,732 -
	pro Tag 2,480 -
in 4 Säuretagen . . . . .	18,244 -
	pro Tag 4,559 -
die stärkste Ausscheidung am 12. October . . . .	5,044 -

Wird Mittel I als die normale Ausscheidung betrachtet und  
 $2,851 = 100$  gesetzt,

so ist die mittlere Ausscheidung in den

Säuretagen . . . . .	$4,559 = 159,9$
die stärkste Ausscheidung am 12. Oct. .	$5,044 = 176,9$ .

Wird Mittel II als die normale Ausscheidung betrachtet und  
 $3,443 = 100$  gesetzt,

so ist die mittlere Ausscheidung in den

Säuretagen . . . . .	$4,559 = 132,4$
die stärkste Ausscheidung am 12. Oct. .	$5,044 = 146,5$ .

Es fand also auch eine sehr starke Vermehrung der reducirenden Substanz durch die Salicylsäure statt, welche 60 bis 77 pCt. über die normale Ausscheidung betrug.

Dass diese reducirende Substanz kein Traubenzucker ist, ist durch den negativen Erfolg sowohl der Gährungsprobe wie der Fällungsmethode des Zuckers mit Kupferoxydhydrat nach E. Salkowski bewiesen. Andererseits ist es auch festgestellt, dass diese Eigenschaft der Salicylsäure selber nicht zukommt, da die directen Proben mit derselben keine Reduction geben.

Gesammtschwefel im Harn und Koth wurde ausgeschieden:

in 23 Tagen . . . . .	24,712 g,
	pro Tag 1,074 -
in 5 Tagen der Vorperiode . . . . .	5,672 -
	pro Tag 1,134 -

Wird Mittel I als die normale Ausscheidung betrachtet und  $1,074 = 100$  gesetzt, so ist die mittlere Ausscheidung in den Säuretagen . . . . .  $1,222 = 113,7$  die stärkste Ausscheidung am 13. Oct. .  $1,345 = 125,9$ .

Wird Mittel II als die normale Ausscheidung betrachtet und  $1,134 = 100$  gesetzt, so ist die mittlere Ausscheidung in den Säuretagen . . . . .  $1,222 = 107,2$  die stärkste Ausscheidung am 13. Oct. .  $1,345 = 118,6$ .

Demnach fand die vermehrte Ausscheidung des Gesamtschwefels im Harn und Koth durch die Salicylsäure im Mittel um 7,2—13,7 pCt. und im Maximum um 18,6—25,9 pCt. über die normale Ausscheidung statt.

Gesamtschwefelsäure im Harn auf Schwefel berechnet wurde ausgeschieden:

Wird Mittel I als die normale Ausscheidung betrachtet und  $0,593 = 100$  gesetzt, so ist die mittlere Ausscheidung in den

so ist die mittlere Ausscheidung in den Säuretagen . . . . . 0,709 = 119,6 die stärkste Ausscheidung am 12. Oct. 0,824 = 138,9

Wird Mittel II als die normale Ausscheidung betrachtet und  
 $0,641 = 100$  gesetzt,  
 $11^*$

so ist die mittlere Ausscheidung in den

Säuretagen . . . . . 0,709 = 110,6  
die stärkste Ausscheidung am 12. Oct. . 0,824 = 128,5.

Die Vermehrung der Gesammtschwefelsäure im Harn durch die Salicylsäure betrug im Mittel 10,6—19,6 pCt. und im Maximum 28,5—38,9 pCt. über die normale Ausscheidung.

Dass die grosse Unregelmässigkeit der ausgeschiedenen Schwefelmenge besonders in den letzten Tagen der Nachperiode nicht etwa durch Bestimmungsfehler bedingt ist, geht schon daraus hervor, dass die Ausscheidung der Gesammtschwefelsäure in denselben Tagen ebenfalls grossen Schwankungen unterworfen ist.

Die stärkste Ausscheidung sowohl des Stickstoffs, wie der Harnsäure, der reducirenden Substanz und der Gesammtschwefelsäure im Harn fiel auf ein und demselben Tag (12. October) zusammen, die des Gesammtschwefels erfolgte aber einen Tag später.

Um das relative Verhältniss des Stickstoffs, Schwefels und der Gesammtschwefelsäure, welche in den verschiedenen Perioden im Harn ausgeschieden worden sind, zu einander näher in Betrachtung zu ziehen, führe ich zunächst die absoluten Mengen derselben an.

Es wurden ausgeschieden:

in 23 Versuchstagen (vom 4.—27. October, ausschliesslich den 9.)

N = 355,996 g,

S = 22,749 -

SO<sub>3</sub> als S = 14,827 -

in 5 Tagen der Vorperiode (4.—8. October)

N = 76,440 g,

S = 5,024 -

SO<sub>3</sub> als S = 3,206 -

in 4 Säuretagen (10.—13. October)

N = 68,021 g,

S = 4,358 -

SO<sub>3</sub> als S = 2,837 -

in 14 Tagen der Nachperiode (14.—27. October)

N = 211,544 g,

S = 18,349 -

SO<sub>3</sub> als S = 8,784 -

in 19 Tagen der Vor- und Nachperiode

$$N = 287,984 \text{ g},$$

$$S = 18,391 \text{ -}$$

$$SO_3 \text{ als } S = 11,990 \text{ -}$$

in 18 Tagen der Säure- und Nachperiode

$$N = 279,556 \text{ g},$$

$$S = 17,707 \text{ -}$$

$$SO_3 \text{ als } S = 11,621 \text{ -}$$

Der Gesamtschwefel im Harn verhält sich zu dem Gesamtstickstoff im Harn im Mittel von:

5 Tagen der Vorperiode . . . . . wie 1 : 15,1,

4 Säuretagen . . . . . . . . . - 1 : 15,6,

14 Tagen der Nachperiode . . . . . - 1 : 15,8,

19 Tagen der Vor- und Nachperiode . . - 1 : 15,8,

18 Tagen der Säure- und Nachperiode - 1 : 15,8.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, bleibt das Verhältniss des Schwefels zu dem Stickstoff im Harn in allen Tagen der Vorperiode fast constant (im Durchschnitt = 1 : 15). Dies ändert sich aber in den Säuretagen und in der Nachperiode, und zwar es wird unregelmässiger und in den einzelnen Tagen sogar ziemlich grossen Schwankungen unterworfen. Wenn man aber das Mittel der einzelnen Perioden zu einander vergleicht, so bleibt das Verhältniss doch annähernd constant.

Man kann daraus wohl folgenden Schluss ziehen:

So lange im Organismus eine gleiche Quantität des mit der Nahrung aufgenommenen Eiweisses von derselben Qualität oxydiert wird, bleibt das Verhältniss des Schwefels zu dem Stickstoff im Harn ganz constant. Sobald aber durch ein differentes Mittel, wie die Salicylsäure ausser dem Nahrungseiweiss noch Organeiweiss zerstört wird, wird jenes Verhältniss in den einzelnen Tagen unregelmässig, und zwar nicht blos in den Säuretagen, sondern auch in den darauf folgenden Tagen der Nachperiode, ohne aber dass dasselbe im Mittel der einzelnen Perioden wesentlich geändert wird. Jene Unregelmässigkeit wird wohl dadurch bedingt, dass der Schwefel und Stickstoff, welche beiden Stoffe von ein und demselben Organeiweiss stammen, nicht gleichzeitig und parallel ausgeschieden wird.

Die Gesamtschwefelsäure im Harn auf S berechnet verhält sich zu dem Stickstoff im Harn im Mittel von:

5 Tagen der Vorperiode . . . . .	wie 1 : 23,8,
4 Säuretagen . . . . .	- 1 : 24,0,
14 Tagen der Nachperiode . . . . .	- 1 : 24,1,
19 Tagen der Vor- und Nachperiode . .	- 1 : 24,1,
18 Tagen der Säure- und Nachperiode .	- 1 : 24,1.

Dieses Verhältniss bleibt im Mittel mehrerer Tage auch constant.

Die Gesammtschwefelsäure im Harn auf S berechnet verhält sich zu dem Gesammtschwefel im Harn im Mittel von:

5 Tagen der Vorperiode . . . . .	wie 1 : 1,57,
4 Säuretagen . . . . .	- 1 : 1,53,
14 Tagen der Nachperiode . . . . .	- 1 : 1,52,
19 Tagen der Vor- und Nachperiode . .	- 1 : 1,52,
18 Tagen der Säure- und Nachperiode .	- 1 : 1,52.

Demnach wurde in allen Perioden circa  $\frac{2}{3}$  des Gesammtschwefels im Harn als Schwefelsäure ausgeschieden in Uebereinstimmung mit der Angabe von E. Salkowski<sup>1</sup>).

Die Indicanreaction im Harn bestand auch in den Säuretagen beinahe unverändert fort. Es scheint demnach die Salicylsäure sehr schnell resorbirt zu werden, ehe sie im Darm seine antiseptische Wirkung entfaltet.

Die Hippursäure, welche in den späteren Tagen der Nachperiode, nachdem das Versuchsthier mit der Salicylsäure beinahe wieder in das Stickstoffgleichgewicht gekommen war, verabfolgt wurde, hat gar keine Veränderung auf die Stickstoffausscheidung ausgeübt, wie es aus der Tabelle ersichtlich ist. Somit verhält sich die genannte Säure zu dem Eiweissumsatz ganz indifferent.

Dies giebt wiederum sichere Beweise für die eiweisszersetzenden Eigenschaften sowohl der Salicyl- wie der Benzoësäure, da einerseits von der Salicyl- und Hippursäure, welche beiden Säuren ein und demselben Thiere im gleichen Ernährungszustande gegeben worden waren, nur die erstere eine Mehrausscheidung des Stickstoffs bewirkte, während die letztere darauf keinen Einfluss hatte, und da andererseits die Annahme ausgeschlossen ist, dass die vermehrte Eiweisszersetzung unter dem Gebrauche der Benzoësäure etwa durch die von derselben im Organismus neu entstandene Hippursäure bedingt sei.

Die erhaltenen Resultate resumire ich noch einmal hier:

<sup>1</sup>) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. I. S. 6.

1. Der Genuss von salicylsaurem Natron beim Hunde im normalen Ernährungszustande und in einer kleinen den Organismus in keiner erkennbaren Weise beschädigenden Dosis bewirkt:

a) eine vermehrte Eiweisszersetzung, welche im Mittel 10,6 bis 13,4 pCt. und im Maximum 19,8—21,3 pCt. über den normalen Umsatz beträgt. Somit sind die Angaben von S. Wolffsohn und C. Virchow wiederum von mir constatirt.

b) eine von Anfang an eintretende starke Vermehrung der Harnsäureausscheidung, welche im Mittel 31—45,6 pCt. und im Maximum 57—74,4 pCt. über die normale Ausscheidung beträgt.

c) eine Vermehrung der sogenannten reducirenden Substanz im Harn<sup>1)</sup> im Mittel um circa 60 pCt. und im Maximum um circa 77 pCt. über die normale Ausscheidung.

d) eine im Mittel um 7,2—13,7 pCt. und im Maximum um 18,6—25,9 pCt. über die normale Ausscheidung betragende Vermehrung des Schwefels im Harn.

e) eine Vermehrung der Gesammtschwefelsäure im Harn, im Mittel um 10,6—19,6 pCt. und im Maximum um 28,5 bis 38,9 pCt. über die Norm.

2. Bei allen oben genannten Ausscheidungen folgt nach dem Gebrauch salicylsauren Natrons eine dauernde Verminderung derselben in der Nachperiode, welche die vorhergehende Plusausscheidung compensirt.

3. Das Verhältniss des Schwefels im Harn zu dem Stickstoff im Harn bleibt in allen Tagen der Vorperiode, in welchen täglich eine gleiche Menge des mit der Nahrung aufgenommenen Eiweisses oxydirt wird, ganz constant. Sobald aber durch die Salicylsäure ausser dem Nahrungseiweiss noch Organeiweiss zerstört wird, wird jenes Verhältniss viel unregelmässiger. Indess bleibt das Mittel der Ausscheidungen in den einzelnen Perioden zu einander annähernd gleich. Dies letztere gilt für das Verhältniss der Gesammtschwefelsäure im Harne sowohl zu dem Stickstoff, wie zu dem Gesammtschwefel im Harn.

4. In allen Perioden wird circa  $\frac{2}{3}$  des Gesammtschwefels im Harn als die Schwefelsäure ausgeschieden.

5. Die antiseptische Wirkung des salicylsauren Natrons auf die Darmfäulniss ist nach der innerlichen Darreichung des-

<sup>1)</sup> Vgl. über dieselbe: R. Fleischer, Berl. klin. Wochenschr. 1875. No. 39.

selben nicht deutlich nachweisbar, wahrscheinlich in Folge der schnellen Resorption desselben.

6. Die Hippursäure übt auf den Eiweissumsatz im Organismus keinen Einfluss aus.

**Versuch V. Salol<sup>1)</sup>.**

Der auf Grund Nencki's<sup>2)</sup> Empfehlung zuerst von Sahli<sup>3)</sup> in die Therapie eingeführter Salicylsäurephenyläther oder kurzweg Salol genannt passirt, per os gegeben, nach Ewald<sup>4)</sup> vollkommen unverändert den Magen, und spaltet sich erst im Darm zum Theil schon durch die dort vorhandenen Alkalien (Ewald), zum grossen Theil aber durch die Einwirkung der pankreatischen Fermente (Nencki) in seine beiden Componenten Phenol und Salicylsäure, in welchen Formen es nun weiter resorbirt wird, obwohl Sahli's<sup>5)</sup> Vermuthung, dass das Salol wegen seiner fettartigen Natur und des niedrigen Schmelzpunktes zum Theil als Emulsion resorbirt wird, nicht ganz unwahrscheinlich erscheint.

Es ist daher a priori zu vermuthen, dass dem Salol ebenso wie der Salicylsäure eine den Eiweisszerfall verstärkende Wirkung zukommt.

Mit noch mehr Wahrscheinlichkeit könnte man von dem Salol die Hoffnung hegen, dass dasselbe innerlich verabfolgt, sehr energisch auf die Darmfäulniss einwirkt, weil seine Spaltungsproducte Phenol und Salicylsäure, die sich dort im Momente der Entstehung befinden, stark antiseptischer Natur sind.

Dieselbe Hündin, die zu dem Versuch mit salicylsaurem Natron benutzt worden war, wurde genau durch dasselbe Futter zunächst in das Stickstoffgleichgewicht gebracht. Dann bekam sie das Salol dem Futter beigemischt in den ersten 3 Tagen je 2,0, in den nächsten 3 Tagen je 3,0 g, in den darauf folgenden 3 Tagen je 4,0 g hinter einander, so dass sie im Verlaufe von 9 Tagen 27,0 g Salols im Ganzen bekam. Leider wurde der Versuch durch den Tod des Thieres unterbrochen, welcher 20 Stunden nach der letzten Dosis plötzlich mit starkem Brechdurchfall erfolgte. In den letzten Saloltagen konnte man von dem Thiere wohl deutliche Abmagerung, Schwäche und Trägheit wahrnehmen. Dennoch frass es das vorgelegte Futter wie sonst gierig auf und hatte es namentlich bis kurz vor dem Tode niemals erbrochen.

<sup>1)</sup> Der Versuch wurde erst nach dem Versuche mit Antipyrin angestellt.

<sup>2)</sup> Beitrag f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20. 1885.

<sup>3)</sup> Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte. 1886.

<sup>4)</sup> Liebreich's Therap. Monatsheft. 8. 1887. S. 289.

<sup>5)</sup> Ebenda. Heft 9. S. 333. 1887.

Die Obdtection, welche 5 Stunden nach dem Tode vorgenommen wurde, ergab folgende Veränderungen:

In der unteren Hälfte des Dickdarms befanden sich sehr zahlreiche und ausgedehnte frische Eechymosen und starke Anschwellungen der Follikel derselbst. Im oberen Theil des Dickdarms und im Dünndarm waren nur ver einzelte kleine Eechymosen. Die übrigen Organe waren intact, aber stark hyperämisch und fettreich.

Aus einer Platinöse voll Dickdarminhalt, welcher gleich nach der Eröffnung des Darms entnommen und mit Gelatine gut gemischt auf eine Platte gegossen wurde, entwickelten sich nach 24 Stunden unzählige Colonien.

In den wässerigen Auszügen von Muskel, Leber, Blut und Darminhalt konnte überall Salicylsäure nachgewiesen werden.

Die Resultate über den Einfluss des Salols auf den Stoffwechselvorgang sind in der folgenden Tabelle V und Curven Fig. 4 Taf. VI verzeichnet:

T a b e l l e V.  
Einfluss von Salol.

Datum.	Körpergewicht in kg.	Harnmenge von 24 Stdn. in ccm.	Spezifisches Gewicht nach Auffüllung auf 800 ccm.	Stickstoff im			Gebundene Schwefelsäure als $SO_3$ .	Salol.
				Harn.	Koth.	Summa.		
1887.								
21. Juni	27,47	390	1021	14,601	1,019	15,620		
22. -	27,32	470	1023	14,728	1,019	15,747		
23. -	27,47	340	1020	14,112	0,572	14,684		
24. -	27,55	330	1021	14,230	0,572	14,802		
25. -	27,50	340	1021	15,120	0,572	15,692		
26. -	27,45	350	1021	14,280	0,572	14,852		
27. -	27,35	370	1022	13,832	0,572	14,404		
28. -	27,40	400	1023	14,168	0,572	14,740		
29. -	27,47	350	1021	14,224	0,572	14,796		
30. -	27,52	420	1021	14,392	0,572	14,964		
1. Juli	27,45	420	1020	14,560	0,572	15,132		
2. -	27,47	370	1021	13,664	0,572	14,236		
3. -	27,50	320	1020	14,280	0,572	14,852		
4. -	27,40	320	1020	14,504	0,572	15,076	0,081	
5. -	27,35	290	1020	14,784	0,572	15,356	0,084	
6. -	27,26	290	1023	15,400	0,732	16,132	0,737	2,0
7. -	27,42	270	1022	14,336	0,732	15,068	0,730	2,0
8. -	27,50	330	1024	16,072	0,732	16,804	0,718	2,0
9. -	27,35	340	1025	16,800	0,732	17,532	0,929	3,0
10. -	27,25	340	1024	17,212	0,732	17,944	1,046	3,0
11. -	27,02	340	1025	17,528	0,732	18,260	1,352	3,0
12. -	26,62	380	1028	18,928	0,732	19,660	1,278	4,0
13. -	25,67	360	1033	20,552	0,732	21,284	1,336	4,0
14. -	24,40	—	—	—	—	—	—	4,0

Betrachten wir die Stickstoffausscheidung im Harn und Fäces etwas näher, so wurden ausgeschieden:

in 15 Tagen der Vorperiode . . . . .	224,953 g N,
	pro Tag 14,997 -
in 8 Saloltagen (der letzte Tag ausgeschlossen) .	142,684 -
	pro Tag 17,836 -

Wird die normale Ausscheidung . 14,997 = 100 gesetzt, so ist die mittlere Ausscheidung in den

Saloltagen . . . . .	17,836 = 118,9
die stärkste Ausscheidung am 3. Juni	21,286 = 141,1.

Demnach beträgt die Mehrausscheidung des Stickstoffs nach Darreichung von Salol im Mittel 19 pCt. und Maximum 41 pCt. über die normale Ausscheidung.

Die gebundene Schwefelsäure nahm parallel mit der Steigerung der Saloldosen zu, unzweifelhaft in Folge der Bildung von Phenolschwefelsäure. Am letzten Tage vor dem Tode (13. Juli) wurde ausgeschieden:

Gesammtschwefelsäure	1,812 g SO <sub>3</sub> ,
gebundene Schwefelsäure	1,336 -
präformirte	0,476 -

Im Harn von 20 Stunden am Tage, wo der Tod erfolgte (14. Juli), wurden gefunden:

Gesammtschwefelsäure	1,851 g SO <sub>3</sub> ,
gebundene Schwefelsäure	0,977 -
präformirte	0,874 -

Es ist bemerkenswerth, dass der Tod eher eintrat, bevor die präformirte Schwefelsäure vollkommen verschwand.

Die Indianreaction im Harn, welche in allen Tagen ange stellt wurde, zeigte keine deutliche Abnahme in den Saloltagen.

Somit ist die erste Vermuthung, dass das Salol auf den Eiweissumsatz beschleunigend einwirke, bestätigt. Was die antiseptische Wirkung desselben auf die Darmfäulniss betrifft, so sprechen sowohl das Unverändertbleiben der Indianreaction wie die massenhafte Entwicklung der Bakteriencolonien aus dem Darminhalte dagegen. Welche von beiden Componenten des Salols dem Thiere giftig eingewirkt hat, lässt sich nicht leicht feststellen. Das Vorhandensein der Salicylsäure in fast allen Geweben und Flüssigkeiten des Thieres nach dem Tode einer-

seits und das Vorhandensein der präformirten Schwefelsäure im Harn bis zum Tode andererseits sprechen mit grosser Wahrscheinlichkeit für die Salicylsäurevergiftung.

Die Resultate fasse ich kurz zusammen, wie folgt:

1. Der Genuss des Salols bewirkt beim Hunde eine starke Vermehrung des Eiweisszerfalls, welche im Mittel um 19 pCt. und im Maximum um 41 pCt. über die normale Ausscheidung beträgt.

2. Das Salol wirkt beim Hunde giftig. 27,0 g Salols in 9 Tagen gegeben also in Dosen von 3,0 g pro Tag oder von 0,109 g pro kg Körpergewicht tödete einen 27,5 kg schweren Hund.

3. Die giftige Wirkung des Salols beim Hunde scheint von der von ihm abgespaltenen Salicylsäure abzuhängen.

4. Die antiseptische Wirkung des Salols auf die Darmfäulniss ist nicht deutlich nachweisbar.

#### Versuch VI. Antifebrin.

Ein in neuerer Zeit von A. Cahn und P. Hepp<sup>1)</sup> unter dem Namen Antifebrin in die Therapie eingeführtes Substitutionsproduct des Anilins, das Acetanilid hat in kurzer Zeit eine so grosse Verbreitung gefunden, dass es gegenwärtig nicht nur als eines der wirksamsten Antipyretica, sondern auch als Nervinum, Antirheumaticum, Antisepticum etc. fast bei allen Krankheiten Anwendung findet.

Die Zahl der klinischen Beobachtungen, welche zu Gunsten dieses neuen Mittels sprechen, ist bis jetzt schon recht gross, Untersuchungen über den Einfluss desselben auf den Eiweisszerfall liegen aber noch nicht vor.

Zu dem Versuch mit Acetanilid wurde dieselbe Hündin, welche bereits zu dem Versuch IV benutzt worden war, durch Fütterung mit 450 g Fleisch, 100 g Speck und 200 ccm Wasser (zusammen gekocht) in das Stickstoffgleichgewicht gebracht. Die ausserdem als Getränk gegebene Quantität Wasser ist in der Tabelle angegeben.

Da die Ausspülung der Blase anfangs nicht ausgeführt worden war, bekam das Thier vielleicht in Folge der fortgesetzten Catheterisation vom 10. Versuchstag an Blasenkatarrh, ehe das Mittel verabfolgt wurde. Erst von diesem Tage an (27. Februar) wurde die Blase täglich nach dem Catheterisiren mit lauwarmem Wasser ausgespült, jedoch ohne Erfolg.

<sup>1)</sup> Cbl. f. klin. Med. 1886. No. 33.

Da es denkbar war, dass das Acetanilid wegen seiner antiseptischen Eigenschaften auf den Blasenkatarrh günstig einwirkte, wurde vom 14. Versuchstag an (vom 5. Tag der Erkrankung) mit der innerlichen Darreichung von Acetanilid angefangen und zwar in allmählich steigenden Dosen. Es wurden in den ersten 4 Tagen je 2,0 g, in den folgenden 3 Tagen je 3,0 g, in den darauf folgenden 3 Tagen je 4,0 g und in den letzten 4 Tagen je 5,0 g dem Futter gut beigemischt hinter einander gegeben, so dass das Thier im Verlaufe von 14 Tagen 49,0 g des Mittels im Ganzen bekam. Während dieser Medication verschwand der Blasenkatarrh vollkommen, so dass der vorher trübe ammoniakalische Harn vom 8. Antifebrintag an wieder ganz klar wurde und saure Reaction zeigte. Von dieser Zeit an wurde das Ausspülen der Blase in allen folgenden Tagen und Versuchen regelmässig nach dem Catheterisiren ausgeführt. Seitdem habe ich nicht wieder Blasenkatarrh eintreten sehen.

Der Harn wurde selbst an den Tagen, wo die Cystitis bestand, unter allen Cautelen sorgfältig aufgesammelt, täglich auf Stickstoffgehalt bestimmt, sterilisiert und aufbewahrt, in der Absicht, aus der Menge des Gesammt-schwefels im Harn die Wirkung des genannten Mittels auf den Eiweissumsatz zu beurtheilen, wenn auch die Stickstoffbestimmung keine sicheren Resultate versprach. Nach dem Parallelismus, der sich in dem Salicylsäureversuch zwischen der Ausscheidung des Schwefels und Stickstoffes im Harn ergeben hatte, erschien dieses wohl möglich.

Auffallender Weise wurde diese grosse Menge Antifebrin von dem Thiere gut vertragen, und ausser merklicher Abmagerung desselben kein Erbrechen, keine Cyanose und keine sonstige nennenswerthe Störungen im Allgemeinbefinden beobachtet.

Die erhaltenen Resultate sind in der Tabelle VI. S. 174 u. 175 verzeichnet und der Gang der Stickstoffausscheidung in einer Curve Fig. 5 Taf. VI. veranschaulicht.

Um die Stickstoffausscheidung in den einzelnen Perioden zu vergleichen, nehme ich zunächst die unter dem Blasenkatarrh stehenden 11 Tage (vom 27. Februar bis 9. März) ganz aus und ziehe die übrigen 49 Versuchstage allein näher in Betracht, weil in jenen 11 Tagen eine unbekannte Menge Stickstoff im Harn in Folge des Blasenkatarrhs täglich verloren gegangen ist. Als die normale Ausscheidung betrachte ich einmal das Mittel der Ausscheidungen in jenen 49 Tagen zusammen, dann das Mittel der Ausscheidungen in 9 Tagen der Vorperiode (vom 18. bis 26. Februar) und in den letzten 6 Tagen der Nachperiode (vom 13.—18. April) zusammen, in welchen letzteren das Stickstoffgleichgewicht wiederhergestellt worden war.

7 Tage (v. 10.—16. März), in welchen 32,0 g Antifebrins mit 3,319 g Stickstoff im Ganzen gegeben worden waren, bezeichne ich einmal als die Antifebrintage. Da ferner die beiden ersten Tage der Nachperiode (17. und 18. März) unzweifelhaft noch unter der Wirkung des Medicamentes stehen, so rechne ich dieselben bei der zweiten Betrachtung zu den Antifebrintagen mit, und die so erhaltenen 9 Tage (vom 10.—18. März) nenne ich dann die Wirkungstage.

Es sind ausgeschieden worden:

in 49 Versuchstagen (vom 18. Febr. bis 18. April).

T a b e l l e VI.  
Einfluss des Antifebrins.

Datum.	Körpergewicht in kg.	Stickstoff in				Schwefel in				Schwefelsäure auf S be- rechnet				Antifebrin.
		Harn.	Koth.	Summa.	Harn.	Koth.	Summa.	gesammt.	präform.	gebund.				
1887.														
18. Febr.	28,30	400	380	1022	15,456	0,385	15,841	0,118	0,541	0,519	0,022			
19.	28,58	-	370	1025	15,008	-	15,393	0,946	-	1,064				
20.	28,62	-	400	1021	15,008	-	15,393	0,987	-	1,105	0,598	0,568	0,030	
21.	28,55	-	420	1023	15,456	-	15,841	1,087	-	-				
22.	28,60	-	400	1021	15,008	-	15,393	-	-	-	0,638	0,610	0,028	
23.	28,66	-	400	1022	16,128	-	16,513	-	-	-	0,660	0,638	0,022	
24.	28,70	-	430	1023	15,456	-	15,841	-	-	-				
25.	28,70	-	470	1022	14,700	-	15,085	-	-	-	0,668	0,563	0,028	
26.	28,55	-	460	1027	14,784	-	15,169	0,950	-	-	0,563	0,536	0,028	
27.	28,45	-	550	1021	13,664	-	14,049	-	-	-				
28.	28,40	-	-	1021	12,768	-	13,153	0,893	-	-	0,550	0,523	0,027	
1. März	28,42	-	470	1021	13,888	-	14,273	-	-	-				
2.	28,43	-	420	1021	13,216	-	13,601	0,921	-	-	0,541	0,510	0,031	
3.	28,50	-	430	1023	14,336	-	14,721	0,902	-	-	0,427	0,188	0,239	
4.	28,46	-	440	1024	13,664	0,586	14,250	0,800	0,119	0,919	0,400	0,174	0,226	
5.	28,50	-	420	1025	14,112	-	14,698	0,947	-	1,066	0,429	0,192	0,237	
6.	28,49	-	460	1024	13,664	-	14,250	0,792	-	0,911	0,440	0,194	0,246	
7.	28,35	-	560	1030	15,232	-	15,818	1,119	-	1,139	0,541	0,510	0,031	
8.	28,18	-	490	1025	14,728	-	15,314	1,490	-	1,020	0,427	0,188	0,239	
9.	28,12	-	420	1024	13,328	-	13,914	0,906	-	0,919	0,400	0,174	0,226	
10.	27,91	-	550	1030	15,064	-	15,650	1,021	-	1,025	0,429	0,192	0,237	
11.	27,99	-	440	1027	16,744	-	17,330	-	-	1,140	0,444	0,414	4,0	
12.	27,82	-	590	1030	19,264	-	19,850	0,938	-	1,057	0,508	0,100	0,408	
12.	97,61	-	690	1031	19,656	-	20,242	1,038	-	1,157	0,585	0,043	5,0	

14.	-	27,57	-	1033	23,494	24,080	1,087	-	1,206	0,528	0,085	0,443	5,0	
15.	-	27,54	-	550	1035	26,880	-	27,466	1,359	-	1,478	0,634	0,062	0,572
16.	-	27,55	-	520	1035	24,080	-	24,666	1,135	-	1,254	0,743	0,080	0,663
17.	-	27,60	-	440	1030	19,936	0,498	20,434	1,345	0,140	1,485	0,758	0,722	0,036
18.	-	27,77	-	410	1025	15,680	-	16,178	1,369	-	1,509	0,820	0,785	0,035
19.	-	27,88	-	360	1023	14,336	-	14,834	1,305	-	1,445	0,769	0,740	0,029
20.	-	27,91	-	520	1026	15,318	-	15,816	1,307	-	1,447	0,761	0,735	0,026
21.	-	27,50	-	750	1023	13,776	-	14,274	1,222	-	1,362	0,637	0,617	0,020
22.	-	27,34	-	710	1023	13,272	-	13,770	-	-	-	-	-	-
23.	-	27,16	-	730	1025	13,328	-	13,826	-	-	0,541	0,518	0,023	-
24.	-	27,06	200	400	1020	11,760	-	12,258	0,866	1,006	0,459	0,437	0,022	-
25.	-	27,03	-	430	1023	12,544	-	13,042	-	-	-	-	-	-
26.	-	26,95	-	380	1021	13,104	-	13,602	0,994	-	1,134	0,598	0,574	0,024
27.	-	27,03	-	380	1022	13,272	-	13,770	-	-	-	-	-	-
28.	-	27,00	-	380	1023	13,440	-	13,938	-	-	-	-	-	-
29.	-	26,96	-	400	1022	13,216	-	13,714	0,971	-	1,111	0,528	0,505	0,023
30.	-	26,91	-	400	1021	13,104	-	13,602	-	-	-	-	-	-
31.	-	26,95	-	350	1021	12,656	-	13,154	-	-	-	-	-	-
1. April	1.	27,03	-	310	1021	13,328	-	13,826	0,963	-	1,103	0,587	0,511	0,076
2.	-	27,17	-	310	1019	12,408	-	12,906	-	-	-	-	-	-
3.	-	27,10	-	400	1020	12,096	-	12,594	-	-	-	-	-	-
4.	-	27,10	-	420	1018	12,408	-	12,906	-	-	-	0,488	0,453	0,035
5.	-	27,05	-	320	1017	12,096	-	12,594	-	-	-	-	-	-
6.	-	27,20	-	300	1018	11,704	-	12,202	0,723	-	0,863	0,475	0,451	0,024
7.	-	27,28	-	340	1022	12,600	-	13,098	-	-	-	-	-	-
8.	-	27,21	400	600	1021	12,768	-	13,266	-	-	-	-	-	-
9.	-	27,12	250	570	1022	12,992	-	13,490	1,045	-	1,185	0,567	0,544	0,023
10.	-	27,12	270	460	1020	12,880	-	13,378	-	-	-	-	-	-
11.	-	27,20	250	400	1021	13,440	-	13,938	-	-	-	-	-	-
12.	-	27,22	-	400	1022	13,704	-	14,202	-	-	-	-	-	-
13.	-	27,23	200	370	1024	14,784	-	15,282	-	-	-	-	-	-
14.	-	27,12	-	410	1022	14,952	-	15,450	-	-	-	-	-	-
15.	-	27,20	-	390	1022	14,504	-	15,002	-	-	-	-	-	-
16.	-	27,10	-	430	1022	15,176	-	15,674	-	-	-	-	-	-
17.	-	27,05	-	440	1023	15,176	-	15,674	-	-	-	-	-	-
18.	-	27,13	-	320	1022	14,616	-	15,114	-	-	-	-	-	-

Fall II. Wird das Mittel der Ausscheidungen in 9 Tagen der Vorperiode (vom 18.—26. Februar) und in 6 Tagen der Nachperiode (vom 13.—18. April) zusammen als die normale Ausscheidung betrachtet und . . . 15,511 = 100 gesetzt, so ist die mittlere Ausscheidung in den

Antifebrintagen . . . . . 20,852 = 134,4  
in den Wirkungstagen . . . . . 20,286 = 130,8  
die stärkste Ausscheidung am 15. März 27,466 = 177,7.

Demnach fand durch das Acetanilid eine Mehrausscheidung des Stickstoffs von 30,8—35,7 pCt. im Mittel und von 77,7 bis 78,8 pCt. im Maximum über die normale Ausscheidung statt.

Berechnet man aus der normalen Tagesausscheidung 15,365 g die Stickstoffmenge für 9 Normaltage, so beträgt dieselbe 138,285 g.

In 9 Wirkungstagen ausgeschieden:

$$\begin{array}{r} 182,577 \text{ g N,} \\ 138,285 \text{ -} \\ \hline \text{Differenz } 44,292 \text{ g N,} \end{array}$$

d. h. in 9 Wirkungstagen sind 44,292 g Stickstoff mehr als normal ausgeschieden.

Berechnet man ferner aus 15,365 die Stickstoffmenge für 25 Normaltage, so beträgt dieselbe . . . . . 384,125 g N, in 25 Tagen der Rekonvalescenz ausgeschieden . . . . . 338,000 -

$$\text{Differenz } 46,125 \text{ g N,}$$

d. h. in 25 Tagen der Nachperiode sind 46,125 g Stickstoff weniger als normal ausgeschieden worden.

Minusausscheidung in 25 Tagen der Rekonvalescenz 46,125 g N, Plusausscheidung in 9 Wirkungstagen . . . . . 44,292 -

$$\text{Differenz } 1,833 \text{ g N.}$$

Die Differenz der Minus- und Plusausscheidung beträgt nur 1,833 g, somit ist der Eiweissverlust wieder eingebroacht.

Denkt man ferner an die Möglichkeit, dass in den ersten 7 Antifebrintagen, welche unter dem Einfluss des Blasenkatarrhs stehen und daher bei dieser Betrachtung ganz ausgeschlossen worden sind, eine geringe Mehrausscheidung des Stickstoffs stattgefunden hat, was sehr wahrscheinlich ist, so deckt sich die Plusausscheidung des Stickstoffs in den Antifebrintagen mit der Minusausscheidung desselben in der Nachperiode vollkommen. 46,0 g Stickstoff entspricht nach der Mittelzahl von Voit (3,4 pCt.)

berechnet 1353 g Fleisch oder 287,5 g trocknen Eiweisses. Mit andern Worten: wurden unter dem Antifebringebräuch 1353,0 g stickstoffhaltigen Thiergewebes oder 287,5 g Organeiweiss ausser dem Nahrungseiweiss zerstört, und in den folgenden 25 Tagen der Nachperiode wurde genau ebenso viel Eiweiss aus der Nahrung von dem Thiere angesetzt und dasselbe kam wieder in das frühere Stickstoffgleichgewicht zurück.

Fragen wir nun, wie sich der Eiweisszerfall an den ersten Antifebrinfütterungstagen gestaltete, welche in der Berechnung bisher nicht berücksichtigt sind, weil das Bestehen von Blasenkatarrh die Zahlen für die Stickstoffausscheidung unsicher macht. Wir substituiren hier als Maassstab für die Grösse des Eiweisszerfalles an Stelle der Ausscheidung des Stickstoffs, welche aus dem oben angegebenen Grunde nicht verwerthbar ist, den Schwefel.

Die Menge des ausgeschiedenen Schwefels im Harn beträgt: in 3 Tagen der Vorperiode vor Blasenkatarrh (19,.

21., 26. Februar) . . . . .	2,983 g S, 0,994 -
in 2 Tagen der Vorperiode bei bestehendem Blasenkatarrh (28. Februar, 2. März) . . . . .	1,914 - 0,957 -
in 7 Antifebrintagen bei bestehendem Blasenkatarrh (vom 3.—9. März) . . . . .	6,956 - 0,994 -

Die Menge des Gesamtschwefels im Harn und Fäces zusammen beträgt:

in 3 Tagen der Vorperiode vor Blasenkatarrh (19., 21., 26. Februar) . . . . .	3,237 g S,
	pro Tag 1,079 -
in 2 Tagen der Vorperiode bei bestehendem Blasen- katarrh (28. Februar, 2. März) . . . . .	1,914 -
	pro Tag 1,075 -
in 7 Antifebrintagen bei bestehendem Blasenkatarrh (vom 3.—9. März) . . . . .	7,778 -
	pro Tag 1,111 -

Nach der ersten Betrachtungsweise stimmt die Menge des Schwefels in allen 3 Perioden fast vollkommen überein. Nach

der zweiten Betrachtungsweise beträgt die Schwefelmenge in den Antifebrintagen etwa 3 pCt. mehr als in den Normaltagen der Vorperiode. Daraus geht hervor:

1. Dass das Thier in den letzten Tagen der Vorperiode unter dem Blasenkatarrh sich vollkommen im Stickstoffgleichgewicht befand.

2. Dass in den ersten 7 unter dem Blasenkatarrh stehenden Antifebrintagen, in welchen 17,0 g des Antifebrins im Ganzen gegeben worden waren, keine nennenswerthe Vermehrung des Eiweisszerfalles vorhanden war und das Thier sich gleichfalls im Stickstoffgleichgewicht befand.

Berechnet man aus der normalen Tagesausscheidung 15,363 g die Stickstoffmenge für 11 Normaltage, so beträgt dieselbe:

168,993 g N,

in 11 Tagen unter Blasenkatarrh (27. Februar bis

9. März) gefunden . . . . .	158,041	-
	Differenz	10,952 g N.

Dieses Minus an Stickstoff ist wahrscheinlich als Ammoniak entwichen.

Nach dieser Betrachtung führe ich hier die Menge des mit der Nahrung aufgenommenen und des im Harn und Fäces wieder ausgeschiedenen Stickstoffs während der Versuchszeit von 49 Tagen an, unter Ausschluss der Tage, an welchen Blasenkatarrh bestand.

Es sind mit dem Fleisch aufgenommen worden:

in 49 Versuchstagen . . . . .	749,700 g N,
	pro Tag 15,300 -
Ausgeschieden: in denselben 49 Tagen . . . . .	756,270 -
hiervon ab als in 32 g Antifebrin enthalten . .	3,319 -
	752,951 -
	pro Tag 15,365 -

Also:	Einnahme in 49 Tagen	749,700 g N,
	Ausgabe	752,951 -
	Differenz	3,251 -
	pro Tag	0,066 -

Demnach hat das Thier in 49 Versuchstagen fast genau ebenso viel Stickstoff im Harn und Fäces ausgeschieden, wie es ihn mit der Nahrung aufgenommen hatte, indem die Mehrausschei-

dung von 46,0 g Stickstoff in den Antifebrintagen durch die Minusausscheidung desselben in den darauffolgenden 25 Tagen der Nachperiode vollkommen wieder ausgeglichen wurde. Es geht daraus hervor, dass selbst bei sehr starkem Zerfall des Organeiweisses kein Stickstoffdeficit nachweisbar ist. Allerdings ist bei der Einnahme der Stickstoffgehalt des Specks aus dem oben in der Einleitung erörterten Grunde nicht berücksichtigt: der Stickstoff, welcher in den ausfallenden Haaren und in den abgestossenen Epidermisschuppen erscheint, deckt sich ziemlich genau mit dem Stickstoff des Specks, wie aus den in der Tabelle II über Benzoësäure angeführten Zahlen hervorgeht<sup>1)</sup>. Ein absoluter Beweis gegen die Abspaltung von gasförmigem Stickstoff aus N-haltigen Substraten der Nahrung oder des Körpers bis auf die letzten Spuren wird sich natürlich auf diesem Wege nicht führen lassen.

Das Verhältniss des Schwefels zu dem Stickstoff im Harn zu einander lässt sich bei diesem Versuche nicht sicher ermitteln, da einerseits einige Schwefelbestimmungen verloren gegangen sind, und da andererseits der eingetretene Blasenkatarrh die Be- trachtung wesentlich erschwert. Ein Blick auf die Tabelle zeigt aber sofort, dass bei starkem Eiweisszerfall die Ausscheidung des Stickstoffs und Schwefels, welche beiden Stoffe von ein und demselben Organeiweiss stammen, nicht parallel und gleichzeitig erfolgt, sondern der letztere unregelmässig und namentlich viel später als der erstere ausgeschieden wird, denn es dauerte die Mehrausscheidung des Schwefels nach dem Aussetzen des Mittels noch über 5 Tage fort, während die des Stickstoffs nur 2 Tage anhielt<sup>2)</sup>.

Es mögen hier noch einige Bemerkungen über das Verhalten des nach der Acetanilidfütterung entleerten Harns Platz finden.

Die Farbe des frisch entleerten Harns war in den ersten Antifebrintagen wenig verändert, beim Stehen an der Luft aber allmählich braun werdend, in den späteren Antifebrintagen war

<sup>1)</sup> Der Stickstoffgehalt der im Käfig abgefallenen Haare und Epidermisschuppen wurde bei diesem Versuche noch nicht berücksichtigt.

<sup>2)</sup> Ich bemerke übrigens, dass bei dem Schmelzen dieses Harns mit Salpeter leicht Explosionen eintreten, welche nur durch grosse Vorsicht verhütet werden können.

der Harn von Anfang an braun gefärbt, und wurde an der Luft sehr bald dunkelbraun; nach dem Aussetzen des Medicamentes kehrte die Farbe sehr bald zur normalen zurück. Die sämtlichen Antifebrinharne waren nach dem Sterilisiren im Dampfsterilisationsapparate tief dunkelbraun gefärbt.

Die Reaction war ausser in den Tagen, an denen Blasenkatarrh bestand, stets sauer.

Die Phenolreaction, welche im Destillate des mit Salzsäure stark angesäuerten Harns sowohl mit Bromwasser als auch mit Millon'schem Reagens angestellt wurde, habe ich nicht blos in den Tagen der Vor- und Nachperiode, sondern auch in allen Antifebrintagen stets vermisst. Die Angaben von Wendliner<sup>1)</sup>), dass von dem eingenommenen Antifebrin etwa 5.5 pCt. als Phenol im Harne ausgeschieden wird, konnte ich somit nicht bestätigen.

Die Destillate der Antifebrinharne (ohne Zusatz von Säuren oder Alkalien) gaben keine Fällung mit Bromwasser, keine Gelbfärbung des mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspans, keine Violettfärbung mit Chlorkalklösung, keine Blaufärbung mit concentrirter Schwefelsäure und Kaliumchromat. Somit fielen sämtliche dem Anilin zukommende Reactionen negativ aus. Auch im Destillate des vorher mit concentrirter Salzsäure am Rückflusskühler gekochten und dann alkalisirten Antifebrinharns konnte das Anilin nicht nachgewiesen werden. Ferner wurden etwa 300 ccm Antifebrinharns bis zur Syrupconsistenz eingedampft, der Rückstand mit Alkohol extrahirt, derselbe verjagt, der Rückstand mit heissem Wasser aufgenommen und nach dem Erkalten mit Aether geschüttelt. Im Aetherrückstande war kein Antifebrin nachweisbar. Auch der Nachweis des Antifebrins im Harn nach dem von Y von<sup>2)</sup> angegebenen Verfahren — der Chloroformextract des antifebrinhaltigen Harns wird beim Erhitzen mit wenig Mercuronitrat intensiv grün — ist mir niemals gelungen. Dagegen war in Uebereinstimmung mit der Angabe von Fr. Müller<sup>3)</sup> in dem Antifebrinharn Paramidophenolschwefelsäure nachweisbar. Mit Salzsäure gekocht, dann mit Phenol und Eisenchlorid versetzt, färbte sich der Harn roth, auf Ammoniakzusatz intensiv blau.

<sup>1)</sup> Allgemeine medicin. Central-Zeitung. 1887. No. 1.

<sup>2)</sup> Liebreich's therap. Monatsheft. 1887. Heft 2. S. 80.

<sup>3)</sup> Deutsch. medicin. Woch. S. 27. Jahrg. 1887.

Noch besser als mit dem Harn direct gelang die Reaction, wenn der Harn zuerst mit Salzsäure gekocht, dann mit Soda neutralisiert, mit Aether geschüttelt und der Aetherauszug verdunstet wurde: der beim Verdunsten des Aetherauszuges bleibende Rückstand gab intensive Indophenolreaction. Wurde der Harn nicht zuerst mit Säuren gekocht, so gab er keine von diesen Reactionen.

Die Versuche über das Verhalten des Acetanilid bestätigen somit lediglich die Angaben von Fr. Müller, dass in dem Harn, welcher nach Gebrauch desselben entleert wird, Paramidophenolschwefelsäure nachweisbar ist, dagegen kein Anilin und kein unzersetztes Acetanilid.

Das Blut, welches zum Zwecke der spectroskopischen Untersuchung am 4. und letzten Antifebrintage in geringer Menge von den Ohren des Thieres entnommen worden war, zeigte keine Methämoglobinstreifen abweichend von den positiven Angaben Fr. Müller's bei Kranken und Lépine's<sup>1)</sup>) bei Hunden über den Gehalt des Blutes an Methämoglobin nach dem Antifebringebrauch.

Eine geringe Vermehrung der Harnmenge in den letzten Antifebrintagen ist wohl auf den vermehrten Eiweisszerfall zurückzuführen. Dagegen trat in den einzelnen Tagen der Nachperiode eine starke Vermehrung der Harnabsonderung ein. So betrug die Harnmenge z. B. am 21. März 750 ccm, am 23. März 730 ccm, während dieselbe in den übrigen Tagen mit wenigen Ausnahmen zwischen 300 und 400 ccm schwankte. Dies erklärt sich wohl daraus, dass der Wassergehalt des Gewebes in den letzten Antifebrintagen in Folge der durch starken Eiweisszerfall bedingten Ernährungsstörung zugenommen hatte, und dieses Plus des Wassergehaltes im Gewebe mit der Besserung des Ernährungszustandes in der Nachperiode wieder ausgeschieden wurde. Somit kann ich dem Antifebrin eine diuretische Wirkung ebenso wenig wie Lépine und Fr. Müller zuerkennen.

Die plötzliche Verminderung der gebundenen Schwefelsäure von 0,663 g (am letzten Antifebrintag, 16. März) auf 0,036 (am ersten Tag der Nachperiode, 17. März), also beinahe auf die normale Menge, legt die Vermuthung nahe, dass das innerlich eingenommene Antifebrin selbst in so grossen Dosen verhältniss-

<sup>1)</sup> La semaine médicale. 1886. p. 473.

mässig schnell und vollständig resorbirt und ebenso schnell ausgeschieden wird, so dass die beiden Acte innerhalb von 24 Stunden fast vollkommen ablaufen. Dafür spricht auch der Umstand, dass die Paramidphenolreaction im Harn gleich nach dem Aussetzen des Mittels viel schwächer wurde und nach 3 Tagen vollkommen verschwand.

Um einerseits das Verhalten der Darmfäulniss während des Antifebringebrauchs zu studiren und uns andererseits zu überzeugen, ob alles Antifebrin wirklich resorbirt worden ist, wurden die Fäces zweimal (die Fäces vom 9.—12. März und vom 13. bis 16. März) auf folgende Weise bearbeitet.

Von dem frisch entleerten Fäces wurden etwa 30 g abgewogen und in einer Reibschale mit Wasser verrieben, durch Drahtnetz von den beigemischten Haaren abfiltrirt und dieselben wiederholt mit Wasser ausgewaschen. Das gut durchgerührte Filtrat wurde nun in einen Kolben von circa 1 Liter Inhalt gebracht und auf etwa 700 ccm verdünnt, mit Essigsäure angesäuert und etwas über die Hälfte abdestillirt. Das Destillat wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Aether geschüttelt. Der Aetherrückstand mit heissem Wasser aufgenommen, mit Salpetersäure und Kaliumnitritlösung versetzt, gab nur eine Andeutung eines röthlichen Häutchens. Die alkalische Flüssigkeit wurde dann mit Salzsäure angesäuert und wieder abdestillirt. Das Destillat gab keine Fällung mit Bromwasser. Es konnte demnach in dem frisch entleerten Fäces der Antifebrintage nur eine Spur von Indol, aber kein Phenol nachgewiesen werden. Damit steht wohl in Einklang, dass die Indicanreaction im Harn in den Antifebrintagen allmählich schwächer wurde, und in den letzten Tagen fast vollkommen verschwand.

Der essigsäure Destillationsrückstand des Fäces wurde heiss filtrirt, das Filtrat eingedampft und die beiden so erhaltenen Rückstände mit Alkohol extrahirt, derselbe verjagt und mit heissem Wasser aufgenommen.

Nach diesem Verfahren konnte ich im Fäces kein Antifebrin nachweisen. Auch die Untersuchungen auf seine Spaltungsproducte ergaben völlig negative Resultate.

Somit kann man wohl annehmen, dass das Antifebrin vollkommen resorbirt worden ist. Indessen konnte man zweifelhaft

sein, ob das angewandte Verfahren auch zum Nachweis kleiner Mengen von Acetanilid geeignet sei.

Es wurde daher noch ein zweiter speciell auf die Frage der Resorbirbarkeit des Acetanilid gerichteter Versuch angestellt und dazu ein etwas anderes, vorher geprüftes Verfahren benutzt. Gleichzeitig diente dieser Fütterungsversuch dazu, den Einfluss des Acetanilid auf die Zahl der Fäcalbakterien noch einmal festzustellen.

Etwa 200 g Fleischfäces von 6 Normaltagen, durch Klystire abgegrenzt, wurden genau in 2 Theile getheilt. Die eine Hälfte diente sofort zur bakteriologischen Untersuchung. Die andere Hälfte wurde mit 1,0 g Antifebrin versetzt, in einer Reibschale gut verrieben und einige Stunden bei annähernder Körpertemperatur digerirt. Nun wurde dieselbe direct in der Reibschale mit Alkohol behandelt, indem derselbe allmählich bis etwa auf 500 ccm zugesetzt wurde. Nach 24ständigem Stehen im Becherglas wurde die Mischung colirt und abfiltrirt. Nachdem das Filtrat auf dem Wasserbade bei niedriger Temperatur auf etwa 150 ccm eingeengt worden war, wurde es mit circa doppelter Menge Aether geschüttelt. Die Trennung des Aethers geschah durch Zusatz von mit Sodalösung schwach alkalisirtem Wasser. Der so abgetrennte Aether wurde zur Entfernung des Alkohols zweimal mit alkalischem Wasser geschüttelt. Der Aether wurde abdestillirt und der Rückstand mit kochendem Wasser aufgenommen, heiss filtrirt, abgedampft und noch einmal aus heissem Wasser umkristallisiert. Dadurch erhielt ich vollkommen reine Krystalle, deren Schmelzpunkt mit dem des Antifebrins genau übereinstimmte und welche beim Erhitzen mit Natronlauge und nachherigem Neutralisiren alle dem Anilin zukommende Reaktionen gab.

Nunmehr begann ich mit Antifebrinfütterung<sup>1)</sup>). Dieselbe Hündin, die zur Vorprobe diente, bekam mit genau derselben Nahrung (450 g Fleisch, 100 g Speck mit 200 ccm Wasser gekocht) 2 Tage je 3,0 g, die nächsten 2 Tage je 4,0 g Antifebrin, also im Ganzen 14,0 g Antifebrin in 4 Tagen, nachdem der Darminhalt vorher durch ein Klystir entleert worden war. Das Mittel wurde gut vertragen.

<sup>1)</sup> Der zweite Versuch wurde ein Jahr später, wie der erste, angestellt.

Der Fäces wurde 24 Stunden nach der letzten Dosis durch ein Klystir entleert.  $\frac{3}{4}$  davon wurde direct mit Alkohol behandelt. Das weitere Verfahren, genau wie oben angegeben, ergab keine Spur von Antifebrin. Damit ist mit Sicherheit erwiesen, dass das Antifebrin selbst in grossen Dosen innerhalb 24 Stunden vollständig resorbirt wird.

Die Untersuchung des Blutes auf Methämoglobingehalt ergab gleichfalls negatives Resultat. Dieser zweite Versuch zeigt auch, dass grosse Dosen Antifebrins trotz prompter Resorption vom Darme keine Vergiftungserscheinungen bei dem Thier hervorriefen. Somit stimme ich in den Angaben über die relativ ungiftigen Eigenschaften des Acetanilids A. Cahn und P. Hepp vollkommen bei.

Der Einfluss des Acetanilid auf die Darmbakterien wurde durch Anlegen von Culturen aus den Fäces und Zählung der entwickelten Colonien festgestellt. Hiezu diente ein von Prof. Salkowski in früheren Fällen benutztes, im Laboratorium für diese Zwecke übliches Verfahren, welches bezweckt, für die Quantität der Colonien aus den Fäces einer Anzahl Tage einen bestimmten Zahlenausdruck zu gewinnen. Zu diesem Zweck geht das Verfahren nicht, wie es vielfach üblich ist, von einer beliebig entnommenen abgewogenen kleinen Quantität Fäces aus, sondern aus der gesammten Entleerung, da man ja über die Art der Vertheilung der Bakterien in den Darmentleerungen nichts wissen kann und zweitens werden alle Verdünnungen mit genau gemessenen Quantitäten Wasser vorgenommen. Die weiteren Einzelheiten gehen aus der nachfolgenden Beschreibung des Versuches hervor.

Etwa 90 g Fleischfäces von genau 3 Normaltagen wurden in einer vorher sterilisierten Reibschale mit 1 Liter im Kolben sterilisierten Wassers unter allmählichem Zusatz aufgelöst (nicht im chemischen Sinne). 1 ccm davon wurde in einen Kolben gegossen, welcher 99 ccm sterilisiertes Wasser enthielt, durch Schütteln gleichmässig vertheilt (A), und 1 ccm hiervon wurde mit Gelatine auf eine Platte gegossen (No. 1). 5 ccm von A wurden in einen mit 95 ccm Wasser sterilisierten Kolben gebracht, gut gemischt (B) und davon 1 ccm mit Gelatine auf eine zweite Platte gegossen (No. 2). 5 ccm von B in einen ebenfalls

mit 95 ccm sterilisirtem Wasser beschickten Kolben gebracht, gut geschüttelt. 1 ccm davon mit Gelatine auf eine Platte gegossen, stellt No. 3 dar.

Die Colonien sind bei Zimmertemperatur erst nach 2mal 24 Stunden zur vollen Entwicklung gekommen:

No. 1. 93 Felder

$\times 70$  Colonien (Durchschnitt von 20 Feldern)

6510 Colonien in der ganzen Platte.

No. 2. 99 Felder

$\times 3,2$  Colonien (Durchschnitt von 20 Feldern)

316,8 Colonien in der ganzen Platte.

No. 3. 0.

Nach 3- oder 4mal 24 Stunden trat ausser einigen Schimmelpilzen, die wohl während der vorhergegangenen Zählung von aussen hineingefallen sind, keine Vermehrung der ursprünglichen Colonien ein.

Berechnet man aus der Zahl der Colonien in den einzelnen Platten die Gesammtmenge derselben in 3tägigem Fäces, so ergiebt sich:

No. 1.  $1000 \times 100 \times 6510 = 65100000$  Colonien für 3 Tage  
 $217000000$  - - pro Tag.

No. 2.  $1000 \times 20 \times 100 \times 316,8 = 633600000$  Colonien für 3 Tage  
 $211200000$  - - pro Tag.

Durchschnitt aus 2 Platten  $214100000$  - - -

Etwa 30 g Fäces, genau einem Antifebrintag entsprechend, wurden ganz ebenso wie oben behandelt und daraus in derselben Verdünnung auf 3 Platten gegossen.

Die Colonien entwickelten sich erst nach 3mal 24 Stunden:

No. 1. 56 Colonien in der ganzen Platte.

No. 2. 3 - - - - -

No. 3. 0.

Nach weiteren 24 Stunden vermehrten sich die Colonien bis auf einige Schimmelpilze nicht mehr.

Berechnet:

No. 1.  $1000 \times 100 \times 56 = 5600000$  Colonien pro Tag.

No. 2.  $1000 \times 20 \times 100 \times 3 = 6000000$  - - -

Durchschnitt aus beiden Platten  $5800000$  - - -

Die Colonienzahl des Fäces von einem Normaltag zu der des von einem Antifebrintag verhält sich wie:

5800000 : 21410000

oder rund

1 : 37.

Demnach wurde die Zahl der Bakterien im Darme unter dem Antifebringebräuch bis auf  $\frac{1}{37}$  der normalen reducirt.

Dagegen konnte ich bei diesem Versuche Indol im Fäces und dementsprechend Indican im Harn auch im letzten Antifebrintag noch deutlich nachweisen.

Es ist nun ausser allem Zweifel, dass das Antifebrin trotz verhältnissmässig rascher Resorption auf die Darmfäulniss sehr energisch einwirkt. Dass das Indol beim letzten Versuche noch nicht verschwand, röhrt wohl von der kurzen Versuchszeit her. Die Vermuthung, welche ich früher bei Benzoësäureversuch ausgesprochen habe, dass unter den vielen Bakterienarten, welche sich im normalen Darmkanal befinden, diejenigen Gruppen, deren Stoffwechselproducte im Harn als gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden werden, viel widerstandsfähiger Natur, wie die übrigen, sind, muss ich hier noch einmal betonen.

Zufällig hatte das Thier vor dem letzten Versuche wieder Blasenkatarrh mit starker Schleimabsonderung, welcher unter dem Antifebringebräuch ohne Ausspülung von selbst verschwand. Diese wiederholten Beobachtungen sprechen entschieden dafür, dass das Antifebrin wegen seiner antiseptischen Eigenschaften auf den Blasenkatarrh günstig einwirkt.

Sehr auffallend ist ferner, dass die Indophenolreaction im Harn bei dem letzten Versuche, wenn auch in allen Antifebrintagen nachweisbar, doch ungleich schwächer, wie beim ersten Versuche, war. Der mit dem Harn geschüttelte Aether nahm jedoch nichts auf. Der Theil des innerlich eingenommenen Antifebrins, welcher im Harn als Paramidphenolschwefelsäure ausgeschieden wird, scheint jedenfalls nur einen Bruchtheil auszumachen.

Die erhaltenen Resultate fasse ich hier noch einmal kurz zusammen:

1. Die innerliche Darreichung des Antifebrins erzeugt beim Hunde in kleinen Dosen (2—3 g pro Tag) keine deutliche Ver-

mehrung des Eiweisszerfalls, in grossen Dosen (4—5 g pro Tag) aber eine sehr starke Vermehrung desselben, welche im Mittel 30,8—35,7 pCt. und im Maximum 77,7—78,8 pCt. über den normalen Eiweissumsatz beträgt.

2. Die Mehrausscheidung von 46,0 g Stickstoff in den Antifebrintagen, welche 1353,0 g Fleisch oder Thiergewebe entsprechen, wurde durch die Minusausscheidung von genau ebenso viel Stickstoff in den folgenden 25 Tagen der Nachperiode vollkommen ausgeglichen und das Thier kam wieder in das frühere Stickstoffgleichgewicht zurück.

3. In 49 Versuchstagen, innerhalb welcher sehr starker Zerfall des Organeiweisses und Wiederersatz desselben stattfand, konnte kein merkliches Stickstoffdeficit nachgewiesen werden.

4. Bei starkem Zerfall des Organeiweisses erfolgt die Ausscheidung des Schwefels unregelmässig und namentlich viel später als die des Stickstoffs, welche beiden Stoffe von ein und demselben Organeiweiss stammen.

5. Das innerlich eingenommene Antifebrin wird selbst in grossen Dosen vom Darme vollständig resorbirt und im Verlaufe von 24 Stunden fast vollkommen im Harn wieder ausgeschieden.

6. Die Ausscheidung des Antifebrins im Harn erfolgt zum Theil als Paramidphenolschwefelsäure. Im Harn nach dem Antifebringebräuch ist weder Antifebrin noch Anilin nachweisbar in Uebereinstimmung mit den Angaben von Fr. Müller.

7. Das Antifebrin wirkt auf die Darmfäulniss sehr stark antiseptisch und wirkt wegen seiner antiseptischen Eigenschaften auf Blasenkatarrh günstig. Die Zahl der Bakterien im Darme wurde unter dem Antifebringebräuch auf  $\frac{1}{37}$  der normalen herabgesetzt, während das Indol in den Fäces noch deutlich nachweisbar war.

8. Grosse Dosen Antifebrins rufen beim Hunde ausser starkem Eiweisszerfall und dementsprechender Abmagerung keine sonstige Vergiftungserscheinungen hervor.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen verlieren freilich dadurch praktische Bedeutung, dass die hier angewendeten Dosen des Antifebrins sehr gross waren. Jedoch ist hervorzuheben, dass diese Dosen vom Hund gut vertragen wurden und es ist jedenfalls nicht ohne Nutzen, dass man von einem voraussichtlich immer

mehr Anwendung findenden Mittel genau weiss, wie es physiologisch wirkt und welche Gefahr es in grossen Dosen hervorbringen kann. Da die gegenwärtig beim Menschen in Anwendung kommenden Dosen des Antifebrins weit kleiner sind, so scheint in dieser Beziehung keine Gefahr vorzuliegen. Jedenfalls ist ein genauer Versuch hierüber beim Menschen mit kleineren Dosen wünschenswerth.

Was die antiseptische Wirkung des Antifebrins auf die Darmfäulniss und den günstigen Erfolg des Blasenkatarrhs durch dasselbe betrifft, so kann ich nur die Vermuthung aussprechen, dass es beim Menschen in kleinen aber fortgesetzten Dosen verabfolgt denselben ebenfalls günstig beeinflussen wird.

Nachtrag. Die sehr interessante Arbeit von M. Jaffe und P. Hilbert „Ueber Acetanilid und Acettoluid und ihr Verhalten im thierischen Stoffwechsel“, welche so eben in der „Zeitschrift für physiologische Chemie“ von Hoppe-Seyler (Bd. XII. S. 295. 1888) erschienen ist, konnte ich in meiner Arbeit nicht mehr berücksichtigen. Indess bemerke ich nur, dass die beiden Autoren bei Thieren nach der Acetanilidfütterung keine vermehrte Phenolausscheidung, sowie kein unverändertes Acetanilid im Harn nachweisen konnten, was mit meinen Ergebnissen in voller Ueber-einstimmung steht. Der Umstand, dass bei meinem zweiten Versuche mit Acetanilid nur eine schwache Paramidphenol-reaction im Harn auftrat, erklärt sich nunmehr daraus, dass dort das innerlich eingenommene Antifebrin zum grossen Theil als Orthoxycarbanil - Glycuron- bzw. Schwefelsäure ausgeschieden war, welchen Ausscheidungsmodus die oben genannten Autoren bei Hunden erwiesen haben.

#### Versuch VII. Chinin.

Unter den zahlreichen antipyretischen Mitteln ist das Chinin das am längsten uns bekannte und vielleicht für immer das wichtigste. Dementsprechend ist die Wirkung desselben auf den Stoffwechselvorgang beim gesunden und kranken Organismus von vielen Seiten studirt worden. Die Untersuchungen der meisten Autoren haben das Resultat ergeben, dass das Chinin den Eiweissumsatz vermindert, indem während der innerlichen Darreichung desselben die Ausscheidung des Harnstoffs und der Harnsäure

oder bald die des einen bald die der anderen im Harn bedeutend abnimmt. Dahin gehören namentlich die Arbeiten von H. Ranke<sup>1)</sup>, H. v. Bosse<sup>2)</sup>, A. Schütte<sup>3)</sup>, v. Bock<sup>4)</sup>, Rabe<sup>5)</sup>, Jerusalimsky<sup>6)</sup>, C. Kerner<sup>7)</sup>, Sassetzky<sup>8)</sup> u. s. w. Merkwürdiger Weise haben indess einige Forscher in ihren entweder am gesunden oder am siebernden Organismus angestellten Versuchen gerade das Gegentheil der oben genannten Chininwirkung constatirt. So ergaben sich die Untersuchungen von E. H. Redenbacher<sup>9)</sup>, H. Jansen<sup>10)</sup>, Bauer und Künstle<sup>11)</sup>, H. Oppenheim<sup>12)</sup> u. A., dass das Chinin die Ausscheidung des Harnstoffs oder der Harnsäure vermehre, während noch andere Autoren wie E. Koester und Boecker<sup>13)</sup>, sowie Unruh<sup>14)</sup> dem Chinin keinen constanten Einfluss in dieser Hinsicht zuschreiben wollen.

Die ausführlichen Untersuchungen von Prior<sup>15)</sup>, welche theils an dem Autor selbst theils an Hunden zu dem Zwecke angestellt worden sind, um jene noch nicht vollkommen entschiedene Frage der Chininwirkung auf den Stoffwechsel endgültig zu entscheiden, haben ergeben, dass dem Chinin wirklich specifische Eigenschaften zukommen, vermöge deren der Stoffwechsel sich weniger energisch vollzieht, während die Harnmenge gesteigert wird. Alle gegentheiligen Angaben führt derselbe Autor auf Ungenauigkeit der Versuche zurück. Er macht ferner mit H. Ranke und G. Kerner besonders darauf aufmerksam, dass das Chinin nicht nur den Stoffwechsel verzögert, sondern ihn wirklich einschränkt, weil die Ausscheidungen des Harnstoffs und der Harnsäure, welche während des Chiningebrauchs sich vermindern, nach dem Aussetzen desselben allmählich die normale Quantität erreichen, niemals aber dieselbe übersteigen.

Demnach scheint es unzweifelhaft, dass das Chinin den normalen Eiweissumsatz herabsetzt.

Indess, da die sämmtlichen bis jetzt von mir untersuchten Fiebermittel, namentlich Benzoësäure, Salicylsäure und Anti-

<sup>1)</sup> <sup>2)</sup> <sup>4)</sup> <sup>7)</sup> <sup>8)</sup> <sup>10)</sup> <sup>11)</sup> <sup>12)</sup> <sup>14)</sup> u. <sup>15)</sup> in der Einleitung angegeben.

<sup>3)</sup> Inaug.-Dissert. 1870. Bonn.

<sup>5)</sup> Bullet. de thérap. T. 70. p. 475.

<sup>6)</sup> Ueber die physiologische Wirkung des Chinins. Berlin 1875.

<sup>9)</sup> Hermann's u. Pflüger's Zeitschr. d. Physiol. No. II. S. 384. 1858.

<sup>13)</sup> Medic. Zeitschr. Russland. No. 37. 1859.

febrin zweifellos Eiweissumsatz steigernde Eigenschaften besitzen und mein Thema gerade darum handelt, festzustellen, ob alle Fiebermittel in Bezug auf den Eiweissumsatz in derselben Richtung einwirken, so halte ich mich für verpflichtet, die Wirkung des Chinins in dieser Hinsicht noch einmal der Controle zu unterwerfen, zumal da die bisherigen Angaben darüber so sehr variiren.

Um das Bedenken ganz auszuschliessen — das Chinin wirke individuell verschieden ein — stellte ich diesen Versuch an derselben Hündin an, die bereits zu den Versuchen IV und V benutzt worden war, und bei welcher die Eiweisszerfall-vermehrenden Eigenschaften der Salicylsäure und des Acetanilids constatirt waren, nachdem der Hund von den Einflüssen der genannten Medicamente vollkommen wiederhergestellt worden war.

Wiederum wurde durch 450 g Fleisch, 100 g Speck (mit 200 ccm Wasser zusammengekocht) und 200 ccm Wasser (extra) das Stickstoffgleichgewicht hergestellt, dann erhielt der Hund Chininum muriaticum als comprimirtes Medicament in den ersten 3 Tagen je 0,5 g, in den nächsten 3 Tagen je 1,0 g, in den darauf folgenden 3 Tagen je 1,5 g, so dass er im Verlaufe von 9 Tagen 9,0 g salzsauren Chinins hinter einander bekam. Bei der Abwägung der durch die Fleischhackmaschine getriebenen Fleischmasse wurde ein Stück in dünnen Scheiben geschnittenen Fleisches mitgewogen, und dasselbe wurde ungekocht in der Kälte aufbewahrt. Damit wurde das Medicament umhüllt und in den Rachen des Thieres hineingeschoben.

Der Versuch selber verlief vollkommen glatt. Weder Erbrechen noch Diarrhoe noch sonstige Störungen im Allgemeinbefinden wurden während der ganzen Versuchszeit beobachtet.

Die Resultate sind in der folgenden Tabelle VII und Curve Fig. 6 Taf. VI. verzeichnet.

Es wurden ausgeschieden:

in 6 Tagen der Vorperiode	92,196	g N,
in 5 Tagen der Nachperiode	78,325	-
in 11 Normaltagen der beiden Perioden zusammen	170,521	-
	pro Tag	15,502
in 9 Chinintagen	128,330	-
in 9 g Chinin enthalten	0,699	-
	abgezogen	127,630
	pro Tag	14,181
die geringste Ausscheidung am 4. Chinintag	12,990	-

T a b e l l e VII.  
Einfluss von Chinin.

Datum.	Körpergewicht in kg.	Harmenge von 24 Stdn. in ccm.	Spezifisches Gewicht nach Auffüllung auf 800 ccm.	Stickstoff in g			Harnsäure.	Chininum hy- drochloricum.
				Harn.	Koth.	Summa.		
1887.								
13. April	27,23	370	1024	14,784	0,498	15,282	0,087	
14. -	27,12	410	1022	14,952	0,498	15,450	0,087	
15. -	27,20	390	1022	14,504	0,498	15,002	0,089	
16. -	27,10	430	1022	15,176	0,498	15,674	0,091	
17. -	27,95	440	1023	15,176	0,498	15,674	0,107	
18. -	27,13	320	1022	14,616	0,498	15,114	0,087	
19. -	27,05	480	1021	14,392	0,395	14,787	0,099	0,5
20. -	26,96	500	1020	13,384	0,395	13,779	0,041	0,5
21. -	26,91	440	1023	14,168	0,395	14,563	0,053	0,5
22. -	26,90	360	1020	12,595	0,395	12,990	0,047	1,0
23. -	26,83	380	1023	14,616	0,395	15,011	0,075	1,0
24. -	26,75	320	1020	13,160	0,395	13,555	0,057	1,0
25. -	26,65	280	1021	13,888	0,395	14,283	verlor.	1,5
26. -	26,60	310	1020	14,280	0,395	14,675	0,085	1,5
27. -	26,50	300	1023	14,392	0,395	14,787	0,103	1,5
28. -	26,67	350	1022	14,952	0,430	15,382	0,069	
29. -	26,80	340	1023	15,176	0,430	15,606	0,059	
30. -	26,97	350	1022	15,624	0,430	16,054	0,063	
1. Mai	26,85	340	1023	15,400	0,430	15,830	0,067	
2. -	26,85	340	1023	15,120	0,323	15,453		

Wird die normale Ausscheidung . 15,502 = 100 gesetzt, so ist die mittlere Ausscheidung in den

Chinintagen . . . . . 14,181 = 91,48  
die geringste Ausscheidung am 4. Chinintag 12,990 = 83,86.

Demnach wurde die Stickstoffausscheidung durch das Chinin um 8,5—16,1 pCt. der normalen herabgesetzt.

In 20 Versuchstagen nahm das Thier mit 9 kg Fleisch 306,0 g Stickstoff auf und schied in denselben Tagen 298,152 g Stickstoff mit dem Harn und Fäces aus. Es wurden also unter dem Einfluss des Chinins circa 9,0 g Stickstoff im Organismus zurückbehalten.

Somit wurden die Angaben von Prior, G. Kerner u. s. w., dass das Chinin den Eiweissumsatz einschränkt, von mir wiederum constatirt.

Harnsäure wurde ausgeschieden:  
in 6 Tagen der Vorperiode . . . . . 0,548 g,  
in 4 Tagen der Nachper. (der letzte Tag nicht bestimmt) 0,256 -

in 10 Normaltagen der beiden Perioden zusammen . . . . .	0,804 g,
	pro Tag 0,0804 -
in 8 Chinintagen (1 Tag verloren) . . . . .	0,5600 -
	pro Tag 0,0700 -

die geringste Ausscheidung am 20. April . . . . . 0,0410 -

Wird die normale Ausscheidung . 0,0804 = 100 gesetzt, so ist die mittlere Ausscheidung in den

Chinintagen . . . . . 0,0700 = 87

geringste Ausscheidung . . . . . 0,0410 = 50,9.

Die Abnahme der Harnsäureausscheidung durch das Chinin betrug demnach 13—50 pCt. der normalen.

Die Harnmenge, welche in den Normaltagen der Vorperiode durchschnittlich etwa 400 ccm betrug, stieg nur in den ersten Chinintagen, wo 0,5 g des Mittels pro Tag dargereicht waren, bis auf 500 ccm, während dieselbe in den darauf folgenden Tagen trotz steigender Chinindosen allmählich unter die Norm sank. Die diuretische Wirkung des Chinins ist also bei meinem Versuche nicht sehr ausgeprägt. Wenn dieselbe überhaupt dem Chinin zukommt, scheint es nur in kleinen Dosen zu Tage zu treten.

Die Resultate fasse ich kurz folgendermaassen zusammen:

Die Angaben von H. Ranke, G. Kerner, sowie von Prior, dass dem Chinin normalen Eiweissumsatz einschränkende Eigenschaften zukommen, sind von mir wiederum constatirt.

Die Abnahme des Stickstoffs betrug während des Chiningebrauchs 8,5—16,1 pCt., die der Harnsäure 13—50 pCt. der normalen Ausscheidung.

### Versuch VII. Antipyrin.

Nach den übereinstimmenden Resultaten der Untersuchungen von Fr. Müller<sup>1)</sup>, W. Jacobowitsch<sup>2)</sup>, L. Riess<sup>3)</sup> u. A. scheint es nicht mehr zweifelhaft, dass das innerlich eingenommene Antipyrin bei fiebrigen Organismen mit der gleichzeitigen Herabsetzung der Fiebertemperatur eine bedeutende Abnahme der Harnstoffausscheidung bewirkt; dagegen

<sup>1)</sup> Centralbl. f. klin. Medic. No. 36. 1884.

<sup>2)</sup> Jahresbericht f. Kinderheilk. Bd. 13. S. 372—387.

<sup>3)</sup> Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 22. S. 127—154.

ist die physiologische Wirkung desselben auf den Stoffwechselvorgang der gesunden Individuen noch nicht sicher festgestellt. So konnte Fr. Müller bei gesunden Menschen, Fr. Coppola<sup>1)</sup> bei einem gut genährten Hunde durch Antipyrin keine deutliche Verminderung der Harnstoffausscheidung nachweisen, während C. Umbach<sup>2)</sup> an zwei an sich selbst angestellten Versuchen durch 8,0 g Antipyrin in 2 Tagen eine Verminderung der Harnstoffausscheidung pro Tag um circa 4,0 g gefunden hat. Indess schwankten seine Harnstoffausscheidungen in den Normaltagen zwischen 36 g und 32 g. Die Differenz betrug also 4,0 g. Dann schied er am ersten Antipyrintag 32 g und am 2. Antipyrintag 29,1 g Harnstoff aus. Könnte diese geringe Abnahme nicht statt durch Antipyrin, ebenfalls durch die Nahrung bedingt sein? Jedenfalls ist der Einfluss des Antipyrins nicht deutlich genug. Sein zweiter Versuch ergab ähnliche Resultate.

Was die Harnsäureausscheidung betrifft, so vermochte er keinen Einfluss des Antipyrins darauf wahrzunehmen. Gehe ich aber etwas näher in seine Zahlenangaben ein, so schied er in seinem ersten Versuche aus:

Durchschnitt von 10 Normaltagen der Vorperiode . . . . .	0,627 g U,
-      - 2 Antipyrintagen . . . . .	0,630 -
-      - 2 Normaltagen der Nachperiode . . . . .	0,513 -

in seinem zweiten Versuche:

Durchschnitt von 2 Normaltagen der Vorperiode . . . . .	0,448 g U,
-      - 2 Antipyrintagen . . . . .	0,634 -
-      - 2 Normaltagen der Nachperiode . . . . .	0,636 -

Der letzte Versuch spricht entschieden für eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung durch Antipyrin. Uebrigens hat er dieselbe durch Fällen mit Salzsäure ermittelt, welche Methode als nicht ganz fehlerfrei erwiesen worden ist, weil ein gewisser aber unbekannter Theil der Harnsäure in saurer Lösung gelöst bleibt.

Bei dieser Sachlage schien es mir nicht ganz überflüssig, festzustellen, ob dem Antipyrin, ebenso wie dem Chinin wirklich Eiweissumsatz hemmende Eigenschaften zukommen, wie es C.

<sup>1)</sup> Annali di chimica medicofarmaceutica e di farmacologia. Ser. IV. 1. 33—61. Palermo. Maly, Jahresbericht über Thierchemie. Bd. 15. 1885.

<sup>2)</sup> Archiv f. exper. Pathol. Bd. 21. S. 161.

Umbach angiebt, denn es ist sehr wichtig, zu entscheiden, ob ein Mittel, wie das Antipyrin, von welchem es mit Sicherheit constatirt worden ist, dass es bei fiebernden Organismen mit der gleichzeitigen Herabsetzung der Fiebertemperatur eine bedeutende Abnahme der Harnstoffausscheidung bewirkt, auch bei gesunden Individuen dieselbe Wirkung hat oder vielmehr keinen Einfluss darauf hat; ist das letztere der Fall, so ist damit nachgewiesen, dass die Verminderung der Harnstoffausscheidung bei fiebernden Organismen unter dem Gebrauch des Antipyrins nicht direct durch dasselbe, sondern erst secundär in Folge der Herabsetzung der Temperatur bedingt ist.

Hierzu diente mir dieselbe Hündin, welche bereits zu den vorhergehenden Versuchen benutzt worden war. Nachdem das Thier durch 450 g Fleisch, 100 g Speck (mit 200 ccm Wasser gekocht) und 300 ccm Wasser in das Stickstoffgleichgewicht gebracht worden war, bekam es im Verlaufe von 16 Tagen im Ganzen 51,0 g Antipyrin mit 10,82 g Stickstoffgehalt in allmählich steigenden Dosen verordnet.

Der Versuch selber verlief durchaus glatt. An dem Allgemeinbefinden des Thieres wurde keine Veränderung wahrgenommen. Es ist bemerkenswerth, dass so grosse Dosen vom Thiere gut vertragen werden.

Die Resultate sind in der Tabelle VIII. S. 196 u. 197 dargestellt.

Es wurde ausgeschieden:

in 5 Tagen der Vorperiode . . . . .	78,225 g N,
in 33 Tagen der Nachperiode . . . . .	500,936 -
in 38 Tagen der beiden Perioden zusammen . .	579,161 -
	pro Tag 15,241 -
in 16 Antipyrintagen . . . . .	252,548 -
hiervon ab, als in 51 g Antipyrin enthalten . .	10,820 -
	241,728 -
	pro Tag 15,108 -

Wird die normale Ausscheidung 15,241 = 100 gesetzt, so ist die mittlere Ausscheidung in den

Antipyrintagen . . . . . 15,108 = 99,13.

Demnach entspricht die anscheinende Verminderung der Stickstoffausscheidung pro Tag 0,133 g Stickstoff oder 0,87 pCt. Diese geringe Abnahme der Stickstoffausscheidungen in den

Antipyrintagen bleibt innerhalb der Fehlergrenze, weil sie von der Differenz der eingenommenen Stickstoffmenge allein herühren kann, trotzdem das Futter in allen Tagen gleichmässig und sorgfältig präparirt worden ist. Somit kann ich wohl den Schluss ziehen, dass das Antipyrin beim gesunden Hunde selbst in grossen Dosen weder eine Verminderung noch eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung hervorruft.

Harnsäure wurde ausgeschieden:

in 5 Tagen der Vorperiode . . . . .	0,277	g,
- 5 - - Nachperiode . . . . .	0,231	-
- 10 - - beider Normalperioden zusammen	0,508	-
	pro Tag	0,0508 -
in 16 Antipyrintagen . . . . .	1,438	-
	pro Tag	0,0899 -

Wird die normale Ausscheidung . 0,0508 = 100 gesetzt, so ist die mittlere Ausscheidung in den

Antipyrintagen . . . . .	0,0899	= 165,2
die stärkste Ausscheidung am 4. Mai .	0,1230	= 201,4.

Demnach wurde merkwürdiger Weise die Harnsäureausscheidung durch Antipyrin sehr stark vermehrt. Die Zunahme derselben beträgt dabei im Mittel 65,2 pCt. über die normale und im Maximum über das Doppelte der normalen Ausscheidung.

Auf welchem Wege die Vermehrung der Harnsäureausscheidung zu Stande kommt, muss dahingestellt bleiben. Wir wissen über die Bildung der Harnsäure beim Säugethier noch zu wenig, als dass es von Nutzen sein könnte, die verschiedenen denkbaren Möglichkeiten zur Erklärung dieser Erscheinung zu erörtern.

Die Ausscheidung der Gesammtschwefelsäure im Harn, welche leider nicht an allen Tagen bestimmt werden konnte, beträgt

in 3 Tagen der Vorperiode . . . . .	5,424	g SO <sub>3</sub> ,
- 5 - - Nachperiode . . . . .	8,114	-
- 8 - - beider Perioden zusammen	13,538	-
	pro Tag	1,692 -
in 11 Antipyrintagen . . . . .	17,684	-
	pro Tag	1,608 -

Wird die normale Ausscheidung . 1,692 = 100 gesetzt, so ist die mittlere Ausscheidung in den

Antipyrintagen . . . . .	1,608	= 94,4.
--------------------------	-------	---------

T a b e l l e VIII.  
Einfluss von Antipyrin.

Datum.	Körpergewicht in kg.	Stickstoff im			Schwefelsäure als $\text{SO}_3$			Antipyrin.
		Harn.	Koth.	Summa.	Harnsäure.	gesamt.	präformirt.	
28. April 1887	26,67	1022	14,952	0,430	15,382	0,069	1,709	0,054
29. -	26,80	340	1023	15,176	15,606	0,059	—	0,057
30. -	26,97	350	1022	15,624	16,054	0,063	—	0,088
1. Mai	26,85	340	1023	15,400	15,830	0,067	2,016	0,052
2. -	26,85	340	1023	15,120	15,443	0,069	1,645	0,426
3. -	26,85	300	1024	16,072	16,395	0,077	1,428	0,003
4. -	26,90	310	1024	14,840	15,163	0,123	—	2,0
5. -	26,80	340	1024	15,120	15,443	0,081	—	2,0
6. -	26,72	300	1024	16,156	16,479	0,071	1,500	0,407
7. -	26,77	290	1022	14,952	15,275	0,099	—	2,0
8. -	26,72	300	1024	15,960	16,283	0,107	1,144	0,496
9. -	26,85	300	1024	15,680	16,003	0,105	1,593	0,450
10. -	27,00	340	1025	16,464	16,787	0,075	—	3,0
11. -	27,15	410	1026	16,240	16,563	0,095	1,774	0,506
12. -	26,95	560	1025	14,672	14,995	0,069	—	3,0
13. -	27,10	420	1022	14,560	14,883	0,083	1,626	0,628
14. -	26,95	450	1024	15,120	15,443	0,061	1,468	0,878
15. -	26,95	340	1027	15,792	16,115	0,099	2,005	0,915
16. -	26,92	340	1026	15,176	15,499	0,067	1,615	0,728
17. -	26,87	390	1026	15,624	15,947	0,117	1,439	0,568
18. -	26,85	450	1025	14,952	15,275	0,108	0,635	0,961

19.	-	1021	15,163	1,516	0,076
20.	-	1023	15,176	1,522	1,477
21.	-	1023	15,008	0,059	0,055
22.	-	1022	15,435	0,049	1,613
23.	-	1022	14,625	0,047	0,079
24.	-	1023	15,176	0,047	0,099
25.	-	1022	14,448	0,029	0,033
26.	-	1022	13,720	-	-
27.	-	1026	13,796	-	-
28.	-	1022	14,896	-	-
29.	-	1021	14,728	-	-
30.	-	1023	14,560	-	-
31.	-	1023	15,288	-	-
1. Juni	2.	1021	14,560	-	-
3.	-	1023	15,323	-	-
4.	-	1021	14,280	-	-
5.	-	1023	14,987	-	-
6.	-	1021	14,987	-	-
7.	-	1023	14,707	-	-
8.	-	1024	14,982	-	-
9.	-	1023	13,776	-	-
10.	-	1023	15,715	-	-
11.	-	1023	15,120	-	-
12.	-	1020	14,616	-	-
13.	-	1024	15,176	-	-
14.	-	1023	14,982	-	-
15.	-	1023	14,280	-	-
16.	-	1022	14,390	1,019	-
17.	-	1022	13,328	-	-
18.	-	1022	13,222	-	-
19.	-	1022	13,832	-	-
20.	-	1021	14,224	-	-
		410	1022	15,568	-
		440	1022	15,344	-
		360	1021	14,560	-
		370	1022	14,336	-
		410	1023	15,008	-

Die Gesamtschwefelsäure ist demnach in den Antipyrintagen um circa 5 pCt. der normalen vermindert. Da aber die Bestimmungen nicht in allen Tagen ausgeführt worden sind, so kann man daraus keinen sicheren Schluss ziehen.

Die gebundene Schwefelsäure nahm gleich am ersten Antipyrintag, wo 2 g des Mittels verabfolgt wurde, plötzlich von 0,052 g auf 0,426 g und dann in den folgenden Tagen fast parallel mit der Steigerung der Antipyrindosen immer mehr zu, bis sie am letzten Antipyrintag, an welchem 6,0 g des Mittels gegeben wurde, 0,961 g erreichte. Dies zeigt am deutlichsten, dass das Antipyrin im Harn als gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden wird. Sehr bemerkenswerth ist ferner die plötzliche Abnahme der gebundenen Schwefelsäure gleich nach dem Aussetzen des Mittels von 0,961 g auf 0,076 g also beinahe auf die normale Menge. Man kann daraus einen analogen Schluss wie beim Antifebrinversuch ziehen, dass das innerlich dargereichte Antipyrin beim Hunde selbst in grossen Dosen innerhalb von 24 Stunden fast vollständig resorbirt und im Harn wieder ausgeschieden wird. Dem entsprechend nahm die Antipyrinreaction im Harn mit Liquor ferri sesquichlorati, welche vom ersten Antipyrintag an sehr deutlich war, mit dem Aussetzen des Mittels bedeutend ab und verschwand nach 3 Tagen vollkommen.

Die präformirte Schwefelsäure im Harn nahm in den Antipyrintagen mit der Vermehrung der gebundenen Schwefelsäure parallel ab.

Die Resultate fasse ich kurz mit folgenden Worten zusammen:

1. Der Genuss des Antipyrins bewirkt bei einem gesunden Hunde selbst in grossen Dosen (51 g in 16 Tagen) weder eine Verminderung noch eine Vermehrung der Gesammtstickstoffausscheidung im Harn, erzeugt dagegen eine sehr starke Vermehrung der Harnsäureausscheidung, welche im Mittel 65,2 pCt. über die normale und im Maximum über das Doppelte der normalen Ausscheidung beträgt. Wie diese Vermehrung zu Stande kommt, muss einstweilen dahingestellt bleiben.

2. Grosses Dosen Antipyrins werden vom Hunde gut vertragen, schnell resorbirt und ebenso schnell im Harn ausgeschieden, wie die plötzliche Abnahme der gebundenen Schwefelsäure im Harn nach dem Aussetzen des Mittels zeigt.

3. Nach dem Antipyringebrauch nimmt die gebundene Schwefelsäure im Harn beim Hunde bedeutend zu.

### Versuch IX. Thallinum sulfuricum.

Auch ein Versuch mit Thallinum sulfuricum schien mir nicht ganz überflüssig, weil dasselbe bekanntlich sehr stark antipyretische Eigenschaften besitzt. In die einzelnen Details namentlich betreffs der antiseptischen Wirkung desselben auf die Darmfäulniss konnte ich leider wegen Mangel an Zeit nicht näher eingehen.

Nachdem eine 36 kg schwere Hündin genau durch dieselbe Nahrung wie bei den vorhergehenden Versuchen in das Stickstoffgleichgewicht gebracht worden war, bekam dieselbe im Laufe von 4 Tagen 9,5 g Thallium sulfuricum in rasch steigenden Dosen vertheilt.

Der Versuch selber verlief vollkommen glatt.

Die Stickstoffausscheidungen sind in der folgenden Tabelle und Curve Fig. 7 Taf. VI. verzeichnet.

T a b e l l e IX.  
Einfluss von Thallin.

Datum.	Körpergewicht in kg.	Harmenge von 24 Stunden in ccm.	Spec. Gew. nach Auffüllung auf 800 ccm.	Stickstoff im				Gebundene Schwefelsäure als $SO_3$ .	Thallinum sulfuricum.
				Harn.	Koth.	Haare + Epi- dermis.	Summa.		
1887.									
4. Aug.	36,20	420	1019	15,344	0,504	0,244	16,092	0,069	
5. -	36,45	500	1019	14,448	0,504	0,244	15,196	0,079	
6. -	36,40	650	1020	14,336	0,504	0,244	15,084	0,082	
7. -	36,00	510	1023	15,288	0,504	0,244	16,036	0,086	
8. -	35,75	390	1018	14,560	0,601	0,244	15,405	0,094	
9. -	36,06	380	1017	14,504	0,601	0,244	15,349	0,062	
10. -	36,15	430	1019	15,904	0,601	0,160	16,665	0,158	0,5
11. -	36,15	570	1019	15,568	0,601	0,160	16,329	0,237	1,0
12. -	36,06	430	1020	14,448	0,601	0,160	15,209	0,520	3,0
13. -	36,00	430	1019	14,000	0,601	0,160	14,761	0,757	5,0
14. -	35,95	490	1019	16,912	0,601	0,160	17,673	0,169	
15. -	36,00	490	1021	18,760	0,601	0,160	19,521	0,091	

Der Versuch musste in einer Zeit abgebrochen werden, wo die Wirkung des Thallins nach dem Aussetzen desselben noch bestand. Daher rechne ich die beiden letzten Tage (14. und 15. August) zu den Thallintagen mit.

Es wurden ausgeschieden:

Wird die normale Ausscheidung .	15,527 = 100 gesetzt,
so ist die mittlere Ausscheidung in den	
Thallintagen . . . . .	16,557 = 106,6

Demnach beträgt die Mehrausscheidung des Stickstoffs unter dem Einfluss des Thallins 6,6—25,8 pCt. über die normale Ausscheidung. Diese Wirkung tritt aber erst in sehr grossen Dosen auf.

Die anfänglich rasche, dann fast parallele Vermehrung der gebundenen Schwefelsäure im Harn der Thallintage mit den steigenden Dosen des Mittels beweist, dass dasselbe im Harn als Aetherschwefelsäure ausgeschieden wird.

Die plötzliche Abnahme der gebundenen Schwefelsäure nach dem Aussetzen des Mittels deutet hier ebenfalls darauf hin, dass das Salz schnell resorbirt und ebenso schnell ausgeschieden wird.

Die Schlussfolgerungen lauten wie folgt:

1. Der Genuss des Thallinsalzes bewirkt beim gesunden Hunde in grossen Dosen einen vermehrten Eiweisszerfall, welcher im Mittel 6,6 pCt. und im Maximum 25,8 pCt. über die normale Ausscheidung beträgt.

2. Das Thallinum sulfuricum wird beim Hunde selbst in grossen Dosen schnell resorbirt und ebenso schnell im Harn ausgeschieden und zwar an Schwefelsäure gebunden.

Als allgemeines Resultat ergiebt sich aus den vorliegenden Untersuchungen, dass die Vorstellungen von Binz über den Einfluss der Antipyretica auf die Stoffwechselvorgänge in den krankhaft gereizten Zellen in den Untersuchungen wenigstens keine Stütze finden, abgesehen vom Chinin. Allerdings bleibt Binz der Einwand, dass der Ablauf der normalen Stoffwechselvorgänge mit den in den krankhaft affirirten Zellen ablaufenden nicht ohne Weiteres identifizirt werden könne.

Von allen Antipyreticis nimmt immer noch das Chinin eine besondere Stelle ein: es beschränkt in der That den Eiweisszerfall, d. h. das Bedürfniss des Körpers an Eiweiss, es übt einen schützenden, erhaltenden Einfluss auf das Zellprotoplasma aus. Diese Wirkung kommt ohne Zweifel auch beim Fiebernden und hier in verstärktem Grade zur Geltung. Das Chinin hat ausserdem, wie schon vielfach angegeben wurde, einen specifischen beschränkenden Einfluss auf die Bildung der Harnsäure. Man kann diesen Schluss aus den Ausscheidungsverhältnissen der Harnsäure machen: würde es sich nur um Verminderung der Ausscheidung um eine Retention von Harnsäure handeln, so müsste der verminderten Ausscheidung eine vermehrte in der Nachperiode folgen. Das ist aber nicht der Fall.

Am nächsten steht dem Chinin in der Wirkung das Antipyrin insofern, als selbst durch sehr grosse Dosen der Eiweisszerfall nicht gesteigert wird; abweichend von dem Chinin aber bewirkt es keine Verminderung der Harnsäurebildung, sondern im Gegentheil eine ansehnliche Vermehrung, sogar die grösste von allen durch die untersuchten Mittel hervorgebrachte.

Alle anderen Antipyretica steigern den Eiweisszerfall in grösserem oder geringerem Umfang, stehen also in dieser Beziehung dem Chinin und Antipyrin nach.

#### Anhang. Bestimmung des Stickstoffgehaltes des Fleisches.

In allen meinen Versuchen ist der Stickstoffgehalt des Fleisches = 3,4 pCt. angenommen, als derjenigen Zahl, welche aus v. Voit's zahlreichen Untersuchungen resultirt. Da die Richtigkeit dieser Zahl bezw. die Richtigkeit der Annahme einer Mittelzahl überhaupt vielfach angegriffen worden ist, schien es uns geboten, den Stickstoffgehalt des Fleischbreies, wie er zur Fütterung verwendet wurde, selbst zu bestimmen. Um den Wasserverlust beim Abwiegen möglichst zu beschränken und alle Zufälligkeiten in der entnommenen Fleischprobe möglichst auszuschliessen, wurde eine verhältnissmässig sehr grosse Quantität Fleisch — 100 g — zur Analyse angewendet. Das Verfahren war folgendes:

Von einer grösseren Quantität gut durchgemischten Fleischbreies wurden 100 g genau abgewogen, in einen Kolben von circa

3 Liter Inhalt gebracht, die Schaaale mit einigen Tropfen Wasser und etwas Filtrirpapier gereinigt und mit der Hauptmasse vereinigt, dann 3 Tage lang mit 900 ccm reiner concentrirter Schwefelsäure erhitzt, wobei schliesslich eine dunkelbraune vollkommen gleichmässige Auflösung resultirte. Dieselbe wurde nach dem Erkalten in einen Messkolben von 1 Liter Inhalt hineingebracht und der fröhre Kolben mehrmals mit concentrirter Schwefelsäure nachgespült. Schliesslich wurde der Messkolben genau bis zum Marke damit aufgefüllt. Nachdem derselbe mit Glasstöpsel verschlossen und oftmals umgeschüttelt worden war, wurden mehrere Proben mit ein und derselben Messpipette von 10 ccm genommen und im Kjeldahl-Kolben weiter oxydirt. Die Bestimmungen wurden in verschiedenen Tagen ausgeführt. Die Titrirung geschah theils durch Normallauge theils durch  $\frac{1}{2}$  Normallauge. Die erhaltenen Resultate sind:

1.	3,400	pCt. N,
2.	3,460	- - -
3.	3,400	- - -
4.	3,465	- - -
5.	3,395	- - -
6.	3,430	- - -
7.	3,440	- - -
Durchschnitt	3,427	- - -

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. E. Salkowski, welcher mir bei dieser Arbeit mit Rath und That beigestanden hat, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel VI.

Fig. 1. Stickstoffausscheidung unter dem Einfluss von benzoësaurem Natron.

Fig. 2. Dieselbe unter dem Einfluss reiner Benzoësäure.

Fig. 3. - - - - - von salicylsaurem Natron.

Fig. 4. - - - - - - Salol.

Fig. 5. - - - - - - Antifebrin.

Fig. 6. - - - - - - Chinin.

Fig. 7. - - - - - - Thallin.