

## Erklärung der Abbildungen.

## Tafel IV.

- Fig. 1 (zu C. No. 20). Einmalige Inhalation von 0,06 ccm unverdünnten Sputums, Tod des Versuchstieres nach 4 Wochen. Lunge äusserst voluminös, sehr derb, zeigt unter der Pleura zahlreiche weissgelbliche Knötchen (käsige Peribronchitis und Bronchopneumonie) grösstentheils confluirt und dadurch fast die ganze Lungenoberfläche einnehmend, so dass dazwischen nur spärliches, röthlich gefärbtes Lungengewebe bleibt.
- Fig. 2. Lunge von C. No. 19 zum Vergleiche beide in natürlicher Grösse. Einmalige Inhalation von 0,125 ccm Sputum; Tötung nach 4 Wochen.
- Fig. 3. Schnitt von der Lunge des Thieres No. 20. Das Bindegewebe zeigt an zahlreichen Stellen eine diffuse zellige Infiltration, auch Riesenzellen (im Präparate nicht zu sehen); an anderen Stellen sind die Alveolen relativ gut erhalten, aber mit Exsudatmassen fast ganz ausgefüllt; in dem Exsudat, dasselbe fast ganz verdeckend, fanden sich Tuberkelbacillen in enormer Zahl. Auch sonst finden sich dieselben in grossen Massen in's Gewebe eingestreut.

## X.

## Ueber das Verhalten des Schwefels im Organismus und den Nachweis der unterschwefligen Säure im Menschenharn.

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

Von Dr. W. Presch, Arzt in Berlin.

Das Verhalten des Schwefels im menschlichen Organismus nach Einnahme von Schwefel ist trotz einer Reihe einschlägiger Arbeiten noch nicht klargestellt. Im Wintersemester 1887/88 trat ich deswegen dieser Frage auf Veranlassung von Herrn Prof. E. Salkowski näher. Derselbe hat bereits einiges über die erhaltenen Resultate veröffentlicht (Berl. klin. Wochenschrift 1888, No. 36).

Die letzte ausführliche Arbeit, die sich mit dem Verhalten des Schwefels beschäftigt, ist die im Voit'schen Laboratorium von Regensburger ausgeführte (Zeitschrift für Biologie XII,

S. 479). Regensburger stellte durch Versuche am Hunde fest, dass nicht allein, wie schon die unter Buchheim's Leitung von Krause am Menschen angestellten Versuche beweisen, nach der Einnahme von Schwefel die Schwefelsäure des Harns steigt, sondern dass außerdem auch noch der Schwefel in einer anderen, nicht näher eruirten Form ausgeschieden wird, welche jedenfalls nicht Schwefelsäure ist. Welche Form dieser Schwefel habe, war die Frage, welche zunächst untersucht werden sollte.

Da die Vermuthung nahe lag, dass dieser Schwefel in Form von unterschwefliger Säure ausgeschieden werde, und Versuche über das Verhalten des Schwefels beim Menschen in Aussicht genommen waren, so habe ich mich zunächst mit dem Vorkommen bezw. dem Nachweis der unterschwefligen Säure im Harn des Menschen beschäftigt.

Unterschweflige Säure ist im freien Zustande nicht bekannt; sie zersetzt sich vielmehr, aus ihren Salzen durch stärkere Mineralsäuren in Freiheit gesetzt, alsbald. Von den Salzen zeigen manche ein ähnliches Verhalten, dagegen sind die Alkalosalze beständig und kommen, mindestens sehr häufig, im Harn des Hundes und der Katze vor.

Von den Reactionen sind besonders charakteristisch: 1) das Verhalten zu im Ueberschuss zugesetztem Silbernitrat: gelblicher Niederschlag, der sich schnell bräunt und schliesslich schwarz wird -- beruhend auf der Bildung von unterschwefligsaurem Silber, das sich schnell im Schwefelsilber und schwefelsaures Silber spaltet und 2) das Verhalten zu Salzsäure oder Schwefelsäure: die in Freiheit gesetzte unterschweflige Säure spaltet sich schnell in schweflige Säure und Schwefel: die im ersten Augenblick klare Flüssigkeit trübt sich milchig durch Ausscheidung von Schwefel, gleichzeitig macht sich der stechende Geruch nach schwefliger Säure bemerkbar.

Die erste Reaction ist nur bei concentrirteren Lösungen anwendbar und auch die zweite genügt in dieser Form nur bei erheblichen Mengen; bei minimalen Mengen und in unreinen Lösungen ist ein besonderes Verfahren zur Constatirung der Spaltungsproducte, oder wenigstens des einen derselben, erforderlich. Als bequemes Verfahren hierzu hat E. Salkowski empfohlen (Pflüger's Archiv Bd. 39, S. 201), den fraglichen Harn mit Salzsäure zu destilliren. Enthält der Harn unterschweflige Säure, so tritt im obersten Theil des Kühlohrs ein sehr charakteristischer Beschlag von Schwefel auf, der bei den minimalsten Mengen einen bläulich-weissen Hauch darstellt. Als Grenze der Reaction hat Salkowski für rein wässrige Lösungen  $\frac{1}{10000}$  bis

$\frac{1}{20000} \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 + 5\text{H}_2\text{O}$  (d. h. 0,01—0,005 g in 100 ccm Wasser), für Harn einen Gehalt von  $\frac{1}{10000}$  unterschwefligsaurem Natron gefunden. Dabei ist ein Destillat der schwefligen Säure stets dadurch nachweisbar, dass das Destillat mit nascirendem Wasserstoff  $\text{H}_2\text{S}$  liefert.

Beim Nachprüfen wurde zunächst beobachtet, dass bei wässrigen Lösungen der Beschlag noch wahrnehmbar ist bei einem Gehalt von  $\frac{1}{20000}$  (0,0005 g in 100 ccm Wasser). Was das Destillat betrifft, so waren schon Salkowski darin Spuren von  $\text{H}_2\text{S}$  aufgefallen als Störung für den Nachweis der schwefligen Säure; störend insofern, weil das Destillat selbst  $\text{H}_2\text{S}$  entweichen lässt, andererseits der  $\text{SO}_2$ -Nachweis ja auch in der Weise geführt wird, dass das Destillat beim Erwärmen mit Zink und Salzsäure  $\text{H}_2\text{S}$  entwickelt.

Man ist in der That, so wie Salkowski angegeben hat, gezwungen, Controlversuche zu machen, indem man einmal eine Probe des Destillates ohne weiteres erwärmt, ausserdem aber eine Portion des Destillats erwärmt mit Salzsäure und Zink, welches vorher durch Salzsäure gereinigt ist. Wem das einfache Erwärmen für die Austreibung des  $\text{H}_2\text{S}$  nicht genügt, dem sei empfohlen, dem HCl-haltigen Destillate noch etwas kohlensauren Kalk beim Erwärmen zuzufügen; durch die entwickelte Kohlensäure werden mit Sicherheit alle Spuren von Schwefelwasserstoff ausgetrieben. Die viel intensivere Färbung eines Bleipapiers bei Anwendung von nascirendem Wasserstoff zeigt die Anwesenheit der schwefligen Säure mit Sicherheit an.

Es hat sich weiterhin gezeigt, dass das Auftreten von freiem Schwefelwasserstoff im Destillat beim Erwärmen einer unterschwefligen sauren Lösung mit HCl nach mehreren Richtungen hin ein höchst auffallendes ist. Salkowski hat bereits auseinander gesetzt, wie man sich das gleichzeitige Vorhandensein von  $\text{SO}_2$  neben freiem  $\text{H}_2\text{S}$  in einer Lösung zu deuten habe und hat betont, dass es sich natürlich nur um sehr kleine Mengen  $\text{H}_2\text{S}$  handeln kann. Das geht übrigens schon daraus hervor, dass man die Intensität der Färbung eines Bleipapiers zur Abschätzung der Menge benutzt; denn diejenige Menge  $\text{H}_2\text{S}$ , welche genügt, ein Bleipapier absolut schwarz zu färben, ist durchaus keine beträchtliche, vielmehr eine äusserst minimale. Noch viel auffallender aber ist die Thatsache, dass bei der Bildung von  $\text{H}_2\text{S}$  aus der unterschwefligen Säure alles auf die Concentration ankommt. Destilliert man wässrige Lösungen  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  von 5 pCt. und darüber mit Salzsäure, so tritt im Destillat keine Spur von  $\text{H}_2\text{S}$  auf; der Beschlag im Kühlerohr besteht

dann aus drusigen Krystallen und gewährt ein wesentlich anderes Bild als der typische, von Salkowski beschriebene. Erst wenn die Concentration der Lösung unter 1 pCt. sinkt, tritt mit Sicherheit neben dem charakteristischen Schwefelbeschlag  $H_2S$  im Destillat auf, natürlich ohne dass  $SO_2$  fehlt. Wird nun aber die Concentration der unterschwefligen Säurelösung noch geringer, also etwa unter  $\frac{1}{5000} - \frac{1}{10000}$  unterschwefligsaures Natron (0,05 bis 0,01 g in 100 ccm Wasser), so tritt im Destillat die schweflige Säure immer mehr zurück, der Schwefelwasserstoff tritt immer mehr in den Vordergrund, dergestalt, dass bei einem Gehalt von  $\frac{1}{100000}$  schweflige Säure nicht mehr vorhanden, wohl aber neben dem Beschlag im Kühler stets  $H_2S$  als Destillationsproduct nachweisbar ist. Bei  $\frac{1}{200000} Na_2S_2O_3 + 5H_2O$  ist der Anflug im Rohr eben noch zu sehen, weiter hinaus verschwindet auch der Schwefelanflug; wohl aber ist auch dann noch  $H_2S$  nachweisbar.

Dass Schwefelwasserstoff bei der Bildung des Schwefelbelags wohl eine Rolle spielt, dafür spricht Folgendes. Es wurde beobachtet, dass man genau denselben Schwefelbelag im Anfangsteil des Kühlerrohrs erhält, wenn man geringe Mengen von Schwefelmetallen mit Säuren destillirt. Zum Nachweis falle man eine Lösung von Chloriden und Phosphaten mit Bleiessig und setze den Niederschlag auf dem Filter einer  $H_2S$ -Atmosphäre aus, wobei schon eine so geringe Einwirkung genügt, dass der weisse Niederschlag sich gelinde gelb-braun färbt. Wenn man dann den Niederschlag in einen Kolben bringt und mit Salzsäure destillirt, so wird man bald neben Schwefelwasserstoff im Destillat den typischen Beschlag im Kühler sehen. Diese Art der Darstellung des Schwefelbleis ist deshalb der Fällung vorzuziehen, weil man einmal ungemein kleine Mengen Schwefelblei schnell bekommt, andererseits sicher ist, dass der feuchte Niederschlag vor dem Salzsäurezusatz keinen freien Schwefelwasserstoff enthält. Diese Reaction ist so fein, dass sobald nur  $H_2S$  im Destillat erscheint, sicherlich auch der Schwefelbelag nicht fehlt.

Die Thatsache, dass kleine Mengen Schwefelblei beim Erhitzen mit Säuren freien Schwefel liefern, steht im scheinbaren Widerspruch mit den Angaben von Goldmann und Baumann (Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1888. Bd. XII. S. 254). Diesen Forschern lag daran, festzustellen, dass Schwefelblei beim Kochen mit Säuren genau so viel  $H_2S$  liefert, wie seinem Schwefelgehalt entspricht. Sie zerlegten deshalb 0,095 g Schwefelblei, gewonnen durch Zersetzen von Benzoylcystin in alkalischer Bleilösung, mit Salzsäure in der Wärme, leiteten den entwickelten Schwefelwasserstoff in eine Bleilösung und erhielten so 0,0941 g Schwefelblei. Ein zweiter Versuch ist in der Arbeit nicht erwähnt. Der Unterschied zwischen diesem Resultate

und der oben angeführten Thatsache ist so zu erklären, dass schon sehr kleine, ja minimale Mengen Schwefel genügen, um den Beschlag hervorzurufen. — Jedenfalls ist sicher, dass kleine Mengen Schwefelblei beim Destilliren mit Salzsäure freien Schwefel im Kühlrohr absetzen; und auch bei anderen Schwefelmetallen gelingt der Versuch. Man leite eine geringe Menge von  $H_2S$  in eine Silberlösung, filtrire vom Schwefelsilber, wasche und bringe das Schwefelsilber, in Wasser suspendirt, in einen kleinen Kolben. Erhitzt man jetzt ohne Weiteres, so geht, woffern der im Niederschlag etwa noch vorhandene freie Schwefelwasserstoff durch Waschen entfernt ist, nichts vor sich. Setzt man Salzsäure hinzu, so geht beim Destilliren natürlich  $H_2S$  über, im Kühlrohr aber ist der Schwefelbelag zu constatiren.

Der Schwefelbelag kommt also neben der unterschwefligen Säure auch den Schwefelmetallen zu. Nimmt man dazu, dass schwefelwasserstoffhaltiges Wasser sowohl beim Stehen Schwefel fallen lässt, als auch beim Destilliren genau den typischen Schwefelbelag im Kühlrohr auftreten lässt, so ist wohl wahrscheinlich, dass auch bei der unterschwefligen Säure der Schwefelbelag mit der Schwefelwasserstoffentwicklung in einem gewissen ursächlichen Zusammenhang steht.

Beim Prüfen der Nachweise der eventuell im Harn auftretenden unterschwefligen Säure bestätigte sich, dass die früher angewendeten Methoden sicherlich an Feinheit übertroffen werden durch die Salkowski'sche, welche darin besteht, dass man 100 ccm Harn mit 10 ccm Salzsäure versetzt, destillirt, und dann im Destillat schweflige Säure, im Kühlrohr den Schwefelbelag constatirt. Dagegen konnte die Vermuthung, dass sich die Feinheit der Reaction durch Herstellung von Alkoholauszügen noch weiter steigern lasse, nicht bestätigt werden. Was die Grenze der Reaction anbetrifft, so kann man wohl zuweilen noch  $\frac{1}{1000}$  (0,01 g in 100 ccm Harn) mit der Methode anschaulich machen; doch ist die Grenze des sicheren Nachweises bei  $\frac{1}{500}$  (0,05 g  $Na_2S_2O_3 + 5H_2O$  in 100 ccm Harn) gegeben.

Der Nachweis noch kleinerer Mengen im Harn gelingt dagegen mit Sicherheit, wenn man das Bleisalz der Säure bearbeitet. Man setze 0,004 — 0,005 g  $N_2S_2O_3 + 5H_2O$  (grössere Mengen liefern entsprechend ausgeprägtere Resultate) zu 100 ccm frischen Menschenharn (entsprechend  $\frac{1}{2000} — \frac{1}{2500}$  unterschwefligsaurem Natron), falle mit Bleiessig, lasse abstehen, filtrire; dann bringe man den gesammten Filterrückstand in einen Kolben, thue dazu reichlich Salzsäure und destillire. Man erhält dann mit Sicherheit den bekannten Schwefelanflug im Kühl-

rohr und ist im Stande, im Destillat schweflige Säure nachzuweisen; selbstverständlich ist auch  $H_2S$  im Destillat.

Gelingt es nun auch auf diesem Wege, 0,005 g unterschweflighaures Natron im Harn nachzuweisen, so ist andererseits eine Reihe von Schwierigkeiten vorhanden bei dem Salkowski'schen Verfahren sowohl, als bei der eben beschriebenen Modification. Die erste betrifft die Untersuchung des Beschlagens im Kühlrohr. Es besteht allerdings, wie schon Salkowski betont hat, für denjenigen, welcher den Beschlag einmal charakteristisch gesehen hat, gar kein Zweifel beim Wiederauftreten des Anfluges. Aber es ist sehr schwierig, den Beschlag positiv als reinen Schwefel zu demonstrieren. Es empfiehlt sich, zu diesem Zweck das Kühlrohr mit Benzol zu schütteln und den Auszug zu verdunsten; dabei bleibt auf dem Uhrschälchen ein schon makroskopisch erkennbarer Rückstand, welcher unter dem Mikroskop neben Tröpfchen gewöhnlich auch Schwefelkrystalle zeigt. Nicht selten aber krystallisiert nichts oder nur zu wenig aus. Man setzt dann passend ein zweites Schälchen auf das erste und erwärmt vorsichtig auf dem Sandbad bis etwa  $60^\circ$ . Dabei beschlägt sich dann die obere Schale mit einem bläulich-gelben Anflug bestehend aus Schwefel, während der charakteristische Geruch auftritt, welchen Schwefel beim Erhitzen darbietet. Häufig wurde auch der Versuch gemacht, den Schwefel durch Salpetersäure zu oxydiren und als schwefelsauren Baryt zu demonstrieren; häufig auch der Rückstand mit  $NaHO$  gekocht und dann der Nachweis des Schwefelmetalls mit Nitroprussidnatrium angestrebt. Die Proben gelingen nur selten, offenbar sind die vorhandenen Mengen Schwefel selbst für diese feinen Proben nicht ausreichend. Unter diesen Umständen blieb nichts übrig, als die Benzolrückstände der Kühlrohrbeläge von etwa 10 einzelnen Destillationen zu sammeln und das Benzol abzudunsten. Dabei blieben in der That auf den Schälchen schon makroskopisch deutliche Kräställchen von Schwefel; es gelangen damit die Nachweise sowohl als Schwefelsäure wie als Schwefelnatrium. Die Natur des Beschlagens, welcher nach seinem Aussehen stets unverkennbar ist, ist damit analytisch klar gestellt; doch sei betont, dass der Beschlag eines einzigen Destillationsversuches ungemein schwierig zu behandeln ist. Eine zweite Schwierigkeit besteht in dem heftigen Stossen beim Kochen grösserer Mengen von Bleiniederschlägen mit Salzsäure. Natürlich wurde oft und auf die verschiedenste Weise versucht, das unterschweflighaure Blei aus dem Gesamtniederschlage zu isolieren und zwar zunächst zu extrahiren, z. B. durch Natronlauge, kohlensaures Natron, kohlensaures Ammoniak u. a., der Erfolg war ein so mangelhafter, dass doch die directe Destillation des Bleiniederschlagens das empfehlenswertheste scheint. Man muss sich begnügen, auf dem Sandbad zu destillieren; man kann ohne Gefahr, wenn die Flüssigkeit zu kochen beginnt, schnell den gesamten Kolbeninhalt durchseihen und dann die Flüssigkeit weiterdestillieren.

Mit Rücksicht auf diese Schwierigkeiten erschien es wünschenswerth, die durch die beschriebenen Methoden beschafften

Nachweise der unterschwefligen Säure auf irgend einem anderen Wege zu bestätigen. Zu diesem Zwecke diente als Ausgangspunkt die Thatsache, dass die unterschweflige Säure beim Behandeln mit Silber einen Niederschlag von unterschwefligsaurem Silber bildet. Dieses Salz zerfällt beim Stehen, ganz sicher und vollständig aber beim Erhitzen in Schwefelsilber und schwefelsaures Silber, welches letztere bei den hier in Betracht kommenden Mengen in Lösung geht.

Darauf hin wurde folgendermaassen verfahren:

Vom  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -haltigen Harn werden 100 ccm mit Barytmischung zur Entfernung der präformirten Schwefelsäure gefällt, vom  $\text{BaSO}_4$  wird abfiltrirt, das Filtrat wird mit kohlensaurem Ammoniak unter Zusatz von Ammoniak völlig ausgefällt, stehen gelassen und vom  $\text{BaCO}_3$  abfiltrirt; Schwefelsäure darf im Filtrat keine Trübung mehr geben. Das Filtrat wird dann mit Salpetersäure neutralisiert, mit salpetersaurem Silber vollständig ausgefällt und gelinde erwärmt. Man lässt abstehen, filtrirt, engt das Filtrat stark ein und setzt salpetersauren Baryt zu. Es zeigt sich dann, zuweilen sofort, häufig aber erst beim Stehen ein weisser Niederschlag, welcher besteht aus Chlorsilber und Barytsalzen. Die Trennung des Baryumsulfat von dem vorhandenen Chlorsilber und Baryumnitrat ist durch Behandeln mit Ammoniak und Wasser leicht zu bewerkstelligen. Restirender schwefelsaurer Baryt beweist unterschweflige Säure.

Es gelingt auf diesem Wege, unterschweflige Säure bis herab auf 0,004 g  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 + 5\text{H}_2\text{O}$  in 100 ccm Harn nachzuweisen, also etwa die gleiche Menge wie mit der ersten Methode. Dem Verfahren wurden mehrere Male grössere Mengen Harn (bis 500 ccm) unterworfen. Das Verfahren leidet an dem Nachtheil der Kostspieligkeit wegen des Silberverbrauchs, ist aber bei präziser Ausführung zur Controle ganz brauchbar.

Auf Grund der bisher erwähnten Thatsache wurde versucht, die Frage zu entscheiden, ob der normale menschliche Harn unterschweflige Säure enthält.

Im Harn der Katzen und Hunde hat schon O. Schmiedeberg diesen Körper entdeckt (Archiv f. Heilkunde Bd. VIII, 1867, S. 422); Meissner hat die Angabe zuerst bestätigt (Zeitschrift f. rationelle Medicin 1868, S. 322). Im normalen Menschenharn haben viele Autoren vergeblich nach unterschwefliger Säure gesucht, z. B. Külz (Sitzungsberichte d. Gesellschaft zur Beförderung der gesammten Naturwissenschaft zu Marburg 1875, No. 7, S. 75). Ein einziges Mal ist unterschweflige Säure im pathologischen Menschenharn gefunden und zwar hat Strümpell solche

unzweifelhaft drei Tage lang in dem Harn eines Typhuskranken nachgewiesen (Archiv f. Heilkunde 1876, Bd. XVII, S. 390). Heffter (Pflüger's Archiv Bd. 38, S. 476) hat auf einem indirekten Wege die Gegenwart unterschwefigsaurer Salze im normalen Menschenharn darzuthun gesucht. E. Salkowski (Pflüger's Archiv Bd. 39, S. 201) hat sich gegen die Beweiskraft der von Heffter benutzten Versuchsanordnung ausgesprochen und betont, dass er durch Destillation des menschlichen Harns mit Säuren niemals einen Schwefelanflug im Kühlrohr erhalten hat.

Auch meine nach den oben angeführten Methoden an normalen Menschenharnen ausgeführten Versuche hatten in Bezug auf den Schwefelbelag ein lediglich negatives Resultat; dagegen war mir aufgefallen, dass im Destillate normalen Menschenharns, den man mit Salzsäure gekocht hat, schweflige Säure, allerdings nur in minimalen Spuren, nachweisbar ist. Der Nachweis wird geführt durch die Bräunung eines Bleipapiers beim Erhitzen des Destillats mit Zink und Salzsäure. Andererseits ist ja bekannt, dass der Menschenharn beim Kochen mit Säuren  $H_2S$  entweichen lässt; doch enthält die destillierte Flüssigkeit gewöhnlich keine oder doch nur verschwindende Quantitäten  $H_2S$ , so dass Störungen für den  $SO_2$ -Nachweis kaum daraus resultieren. Für die Eventualität helfen die in oben beschriebener Weise angestellten Controlversuche über diese Schwierigkeit hinweg. Will man nun die constante Anwesenheit von  $SO_2$  und  $H_2S$  auf einen Körper beziehen, so läge keiner näher als die unterschweflige Säure.

Als dann in der Prüfung normaler Menschenharne auf unterschweflige Säure zu der oben beschriebenen Bleifällung übergegangen wurde, schien zuerst der Nachweis ohne weiteres erbracht; beim Destilliren der Bleiniederschläge mit Salzsäure erschien neben schwefliger Säure und Schwefelwasserstoff im Destillat der charakteristische Schwefelbelag im Kühlrohr. Bei genauerer Untersuchung ergab sich aber, dass an dem scheinbar positiven Resultat der Schwefelwasserstoffgehalt der Laboratoriumsluft Schuld war, welcher zu einer leichten Bräunung des Bleiniederschlages geführt hatte. Als die Fällungen und Filtrationen unter sorgfältiger Vermeidung von Schwefelwasserstoff ausgeführt

wurden, gaben die so erhaltenen Bleiniederschläge bei der Destillation mit Salzsäure keinerlei Schwefelbelag im Kühlohr. Es wurden wohl an zwanzig Mal die Bleiniederschläge grösserer Harnmengen (bis 1100 ccm) auf unterschweflige Säure untersucht, stets mit negativem Erfolge. Wurde aber unterschwefliger Natron zum Harn zugesetzt, so war es stets leicht, wie oben angeführt, bis herab zu  $0,004\text{ g Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 + 5\text{H}_2\text{O}$  in 500 ccm Harn nachzuweisen.

Der Vollständigkeit wegen wurden auch einige Versuche mit der oben beschriebenen Silbermethode angestellt. Auch hier wurden bis 500 ccm Harn dem Verfahren unterworfen, welches wegen seiner Kostspieligkeit vorläufig zu häufigen Wiederholungen noch nicht recht geeignet ist. Die beschriebene Methode wurde genau innegehalten; es wurde zuletzt auch immer ein Niederschlag erhalten, welcher aber nur aus Chlorsilber und Baryumnitrat bestand.  $\text{BaSO}_4$  wurde als Endproduct des Verfahrens aus Menschenharn nie erhalten. Auch auf diesem Wege hätte ein Gehalt von  $0,004\text{ g S}_2\text{O}_3$  in 500 ccm Harn nicht entgehen können. Selbstverständlich ist bei so kleinen Mengen an die Darstellung eines unterschwefligen sauren Salzes, etwa in der Weise, wie es Schmiedeberg für den Hundeharn durchgeführt hat, nicht zu denken. Die zur Untersuchung gelangten Urine waren frisch und stammten sämmtlich von den verschiedensten gesunden Menschen.

Diese Versuche geben wohl das Recht zu behaupten, dass unterschweflige Säure im normalen Menscheuharn nicht kommt, wenigstens nicht vorhanden ist in einer Menge von  $0,01\text{ g}$  auf 1 Liter. Ganz besonders muss man es mit Salikowski für ausgeschlossen erachten, dass solche Mengen unterschwefliger Säure vorkommen, wie Heffter sie angegeben hat. Er hat zuweilen über 8 pCt. des Gesamtschwefels der unterschwefligen Säure zuschreiben zu müssen geglaubt. Nehmen wir den Gehalt eines Liters Menschenharn zu  $2,0\text{ g Schwefelsäure} = 0,653\text{ g Schwefel}$  an, so würden  $8\text{ pCt. in }500\text{ ccm} = 0,02612\text{ g Schwefel}$  betragen, welches entspricht  $= 0,10121\text{ g Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 + 5\text{H}_2\text{O}$ . Der zwanzigste Theil dieser Menge hätte bei den angewandten Methoden dem Nachweis nicht entgehen können.

Ob Spuren von unterschwefliger Säure (d. h. Mengen un-

0,001 pCt.) im normalen Menschenharn vorkommen, das konnte natürlich nicht entschieden werden. Auch ist noch nicht ganz klar, worauf die Spuren schwefliger Säure im Destillat des mit Salzsäure gekochten Menschenharns stammen; man kann daran denken, diese Spuren schwefliger Säure als solche im Harn anzunehmen.

Nachdem nunmehr ein hinreichend sicheres Verfahren zum Nachweis der unterschwefligen Säure im Harn ermittelt war, ging ich zu der ursprünglich in Aussicht genommenen Arbeit, der Erforschung des Verhaltens des Schwefels im Organismus, über.

Die Klarstellung des Verhaltens des Schwefels im Organismus, wenn man denselben per os einführt, ist ohne Zweifel von grossem Interesse. Seit alter Zeit werden Schwefelblumen als gutes und sicheres Abführmittel gegeben; wenngleich heute etwas zurückgedrängt, so ist Schwefel doch theils für sich, theils als Bestandtheil anderer bekannter Abführmittel, z. B. des Curella-schen Brustpulvers (*Pulvis Liquir. compos.*) sehr viel in Gebrauch, und es ist bekannt, dass der Schwefel bei lange andauernder Application, z. B. bei den Hämorrhoidariern zu den empfehlenswerthesten Präparaten gehört. Es entsteht hier sofort die Frage, ob der Schwefel rein mechanisch wirkt, oder ob und in wie weit er resorbirt wird. Das letztere ist *a priori* unwahrscheinlich, wenn man bedenkt, dass Schwefel in Wasser und Säuren ganz unlöslich ist und nur von den Hydraten der fixen Alkalien gelöst wird. Die Frage der Schwefelresorption hat vor Kurzem an Interesse gewonnen dadurch, dass Schulz und Strübing (*Deutsche medicin. Wochenschrift* 1887, No. 2) den Schwefel als Heilmittel bei schwerer Chlorose angewendet und gute Erfolge damit erzielt haben.

Versuche über das Verhalten des per os eingeführten Schwefels liegen in der Literatur in beschränkter Anzahl vor. Laveran und Millon (*Annales de chimie et de physique*. 3. sér. 1844. p. 185) konnten nach Eingabe von Schwefel ein Plus an Harnschwefel nicht constatiren. Griffith (*Medical Gazette*. London 1848. März) dagegen fand die Schwefelsäure des Harns nach Einnahme von Schwefel vermehrt. Bence Jones (*Philos. Transact.* 1849. I. p. 259) bestätigte die Zunahme der Schwefelsäure. Die Resultate dieser Forscher verdienen nur bedingte Würdigung, da ihre Werthe nie die absoluten, sondern nur die procentischen Mengen betreffen. Die erste unzweifel-

hafte und noch jetzt maassgebende Angabe über den Gegenstand stammt von Andreas Krause (*De transitu sulfuris in urinam. Diss. inaug. Dorpat 1853*). Er nahm Schwefelblumen und Schwefelmilch, und zwar bis 22 g pro Tag, wobei er keine schädlichen Folgen sah. Er hat dann die absolute Menge Schwefel im Harn bestimmt, nachdem er vorher an Normaltagen die Schwefelmengen des Harns festgestellt hatte. Er fand dabei, dass von den Schwefelblumen bis 15 pCt., von der Schwefelmilch bis 46 pCt. der eingegebenen Menge durch den Urin entfernt wurden. Krause hat demnach mit Sicherheit constatirt, dass regulinischer Schwefel überhaupt vom menschlichen Organismus resorbirt wird und zwar ist er der Meinung, dass der resorbirte Schwefel in toto als Schwefelsäure ausgeschieden werde.

Ausführlichere Versuche über das Verhalten des Schwefels hat Regensburger (*Zeitschrift f. Biologie. 1876. XII. S. 479*) im Voit'schen Laboratorium an Hunden angestellt. Regensburger (beziehungsweise Dr. Etzinger, welcher den ersten Versuch angestellt hat) wies zunächst nach, dass bei einem grossen Hunde von 35 Kilo Körpergewicht nach einer einmaligen Dosis von 7,772 g Schwefelmilch die Schwefelsäureausscheidung um etwa 5 pCt. zunahm. Diese Zunahme kann nicht auf eine Steigerung des Stoffwechsels bezogen werden, da der Eiweisszerfall zwar etwas zunahm, wie die Steigerung der Harnstoffausscheidung zeigt, allein nicht so stark, um die Vermehrung der Schwefelsäureausscheidung zu erklären (die Angabe, dass 58,8 g Fleisch, welche 4,27 g Harnstoff entsprechen, — soviel betrug die Steigerung — nur 0,01 g Schwefel entsprechen, ist übrigens irrthümlich. Der Schwefelgehalt von 100 g frischem Fleisch beträgt etwa 0,2 g). Die Dosis Schwefel verursachte bei dem Hunde blutige, mehrere Tage anhaltende Diarrhöen. Das Resultat, die vermehrte Schwefelsäureausscheidung stimmt mit dem Ergebniss von Krause am Menschen überein.

An einem zweiten Hund constatirte Regensburger, dass etwa 10 pCt. des eingegebenen Schwefels im Harn wiedererschienen. Es wurde dies Mal sowohl der Gesamtschwefel als auch die Schwefelsäure bestimmt. Es zeigte sich, dass die Steigerung nicht allein die Schwefelsäure betrifft, sondern auch denjenigen Anteil des Gesamtschwefels, welcher nicht durch Chlorbaryum gefällt wird. Ueber die Natur dieses Anteils spricht sich Regensburger nicht aus. Da der Hundeharn in der Regel unterschwefigsaurer Salz enthält, so lag für uns die Vermuthung sehr nahe, dass auch der eingeführte Schwefel die Form der unterschwefligen Säure annehmen möchte. Weiterhin vermuteten wir, dass auch beim Menschen der gleiche Vorgang sich herausstellen würde, und ursprünglich nur aus diesem Grunde habe ich mich eingehender mit der unterschwefligen Säure beschäftigt. Die Beweiskraft des zweiten Versuchs von Regensburger ist übrigens sehr beeinträchtigt durch den Mangel der Harnstoff- bzw. Stickstoffbestimmung im Harn. Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass auch in diesem Falle eine Steigerung des Eiweisszerfalles stattfand. Ausserdem lässt sich jetzt, nachdem wir die Aetherschwefelsäure kennen gelernt haben, noch der Einwand geltend machen, dass

die Schwefelsäure (Gesammtschwefelsäure) durch das angewendete Verfahren nicht völlig entfernt war, die Werthe für den durch Chlorbaryum direct nicht fassbaren Schwefel mithin zu hoch ausgefallen sind.

Endlich hat in neuester Zeit Heffter (Pflüger's Archiv Bd. 38 S. 476) einiges Hierhergehörende angegeben. Er hat zwei Menschen je 5,0 g Schwefel pro Tag gegeben; leider erstreckt sich der Versuch nur auf 2 Tage. Die Resultate beider Versuche waren einander widersprechend. Denn während die Gesammtschwefelsäure im Harn beide Male vermehrt waren, war der neutrale Schwefel einmal vermindert, beim anderen Versuch vermehrt. Der Ursprung der Differenz ist nicht aufgeklärt.

Es erhellt demnach aus den Literaturangaben, dass Schwefel im menschlichen Organismus zum Theil resorbirt und dann als Schwefelsäure ausgeschieden wird. Ob der Schwefel dabei, abgesehen von der einfachen Oxydation, noch andere Formen annehmen kann, darüber ist, den Angaben entsprechend, für den Menschen nichts bekannt. Es muss aber hervorgehoben werden, dass frühere Beobachter, mit Ausnahme eines einzigen Versuches, leider die Verhältnisse des ausgeschiedenen Stickstoffs nicht in den Kreis ihrer Betrachtungen gezogen haben. Das ist aber, wie schon Salkowski erwähnt hat, bei SO<sub>3</sub>-Bestimmungen im Harn durchaus nöthig. Es wäre wohl denkbar und ist bekanntlich mehrfach beobachtet, dass die Einnahme einer bestimmten Substanz einfach einen stärkeren Eiweisszerfall und so natürlich eine beträchtliche Steigerung der Schwefelsäure hervorruft. Es war daher nothwendig, die Harnstoff- bzw. Stickstoffausscheidung festzustellen, wenn es auch unnöthig erschien, den Versuch, welcher sich über mehrere Wochen erstrecken sollte, im Stickstoffgleichgewicht vorzunehmen.

Verfasser hat seine Versuche über das Verhalten des eingeführten Schwefels an sich selbst angestellt. Derselbe ist durchaus gesund, zur Zeit des Versuchs 22 Jahre alt, 74 kg schwer. Die Lebensart war recht gleichmässig, es wurden annähernd gleiche Mengen der gewöhnlichen bürgerlichen Kost genossen. Dass es dabei in der That gelingt, eine gleiche Stickstoffausfuhr wenigstens für eine Reihe von Tagen zu erzielen, lehren die Harnstoffzahlen, besonders die der zweiten Versuchsreihe.

Die Menge des täglich genommenen Schwefels betrug 0,5—3,0 Flores sulfuris. Das Präparat, aus der Apotheke entnommen, enthielt nur geringe, unwägbare Spuren Schwefelsäure. Der Versuchstag dauerte von Morgens 11 bis Morgens 11 Uhr. Der Schwefel wurde gewöhnlich Mittags 12 Uhr, im Wasser suspendirt, genommen. Beschwerden irgend welcher Art traten nicht auf. Der Stuhlgang war dabei, sicherlich unter dem Schwefeleinfluss, ein

ungemein regelmässiger, es wurden täglich um  $2\frac{1}{2}$  Uhr Fäces entleert. Die Thatsache ist wohl bemerkenswerth, um so mehr, als sie sich beim zweiten Versuch genau wiederholte, während sonst der Stuhlgang des Versuchsobjects recht unregelmässig ist. Erwähnt sei noch, dass die erste grosse Versuchsreihe eigentlich auf 15 Tage berechnet war, aber am 14. Tag, wenngleich im Ganzen schon abgeschlossen, unterbrochen werden musste, weil sich plötzlich und ganz unabhängig vom Versuch eine heftige, fieberhafte Angina einstellte.

Vor Beginn des Versuchs wurden die normalen Mengen der in Betracht kommenden Körper 4 Tage hindurch bestimmt (s. Tabelle I). Die Untersuchung des Harns erstreckte sich neben Harnstoff auf die Gesamtschwefelsäure, den sogenannten neutralen Schwefel und auf unterschweflige Säure. In den beiden ersten Formen wurde eine Mehrausscheidung, in der letzten Form eine eventuelle Ausscheidung vermutet. Die Bestimmungen der Gesamtschwefelsäure und des neutralen Schwefels geschahen in der von Salkowski vorgeschriebenen Weise (Salkowski u. Leube, Lehre vom Harn). 100 ccm Harn werden mit 10 ccm Salzsäure 10 Minuten lang stark gekocht, darauf mit Chlorbaryum ganz ausgefällt und auf dem Wasserbad so lange erwärmt, bis der schwefelsaure Baryt sich abgesetzt hat, was gewöhnlich nach 1 Stunde erreicht ist. Sodann wird filtrirt, gut gewaschen, mit Alkohol und Aether getrocknet, geblüht und gewogen. Zur Bestimmung des neutralen Schwefels wird das Filtrat vom Baryumsulfat mit dem Waschwasser, zuerst auf freiem Feuer, vorsichtig eingeeigt und sodann mit Soda und Salpeter auf dem Wasserbad zur Trockne gebracht. Dann wird vorsichtig geschmolzen, so zwar, dass die Schmelze absolut nicht spritzt; das gelingt übrigens, selbst bei grösserer Uebung, nicht ganz leicht. Nach dem Erkalten wird die Schmelze mit heissem Wasser behandelt, vom kohlensauren Baryt wird abfiltrirt. Die Lösung wird in einen Kolben gebracht, vorsichtig 100 ccm Salzsäure hinzugethan und darauf 1 Stunde auf dem Sandbade erhitzt, indem man den Trichter, vermittelst dessen man die Salzsäure eingegossen hat, stehen lässt. Man bringt dann die Lösung in eine Schale und dampft vorsichtig zur Trockne. Der Rückstand wird noch zwei Mal mit je 100 ccm Salzsäure abgedampft. Der Rest wird in Wasser gelöst, gelinde erwärmt und mit Chlorbaryum völlig ausgefällt. Man lässt 20 Stunden stehen, filtrirt, wäscht sehr gut aus, trocknet mit Alkohol und Aether, glüht und wägt.

Zum Nachweis der eventuell auftretenden unterschwefligen Säure wurde der Harn gewöhnlich nach beiden, oben besprochenen Methoden untersucht. 500 ccm Harn wurden direct mit Salzsäure destillirt; außerdem wurden 500 ccm Harn mit Bleiessig gefällt und der Bleiniederschlag mit Salzsäure destillirt. Einmal wurde auch die Silbermethode angewendet.

Die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe sind in folgender Tabelle enthalten.

Tabelle I.

Tag.	Harn-menge.	Spec. Gew.	Harn-stoff.	Schwefel-ein-nahme.	Ge-sammt-schwefel-säure.	Durch-schnitt.	Neutraler Schwefel als SO <sub>3</sub> .	Durch-schnitt.
I.	2070	1016	23,53		2,176		0,3312	
II.	1470	1026	23,52		2,425		0,3836	
III.	1070	1030	24,29		2,326	2,396	0,3145	0,357
IV.	1530	1025	26,63		2,658		0,3993	
V.	1605	1026	24,31	1 $\times$ 0,5 g	2,407		0,332	
VI.	1480	1025	25,16	1 $\times$ 0,5 g	2,745		0,474	
VII.	1185	1027	25,48	1 $\times$ 1,0 g	2,583		0,468	
VIII.	1440	1025	26,35	1 $\times$ 1,0 g	2,620		0,448	
IX.	1110	1029	26,77	1 $\times$ 2,0 g	2,842	2,735	0,422	0,479
X.	1575	1025	31,34	1 $\times$ 2,0 g	2,787		0,4836	
XI.	1160	1031	29,58	2 $\times$ 1,5 g	3,236		0,471	
XII.	2170	1021	28,54		2,778		0,675	
XIII.	1285	1029	26,34		2,621		0,5346	

Hierzu seien einige erklärende Bemerkungen gestattet. Was die Resorption anbetrifft, so waren im Ganzen 10 g Schwefel genommen. Das Plus des ausgeschiedenen Schwefels betrug für die Schwefelsäure  $8 \times (2,735 \text{ minus } 2,396) = 3,051$  g Schwefelsäure, und für den neutralen Schwefel  $8 \times (0,479 \text{ minus } 0,357) = 1,098$  g Schwefelsäure, in Summa 4,149 g Schwefelsäure = 1,66 g Schwefel. Die Aufnahme betrug also 16,6 pCt. des gewonnenen Schwefels, ein Resultat, welches den früheren Untersuchungen entspricht.

Die Untersuchungen auf unterschweflige Säure fielen negativ aus. Es gelang mit keiner der beschriebenen Methoden, unterschweflige Säure an irgend einem Tage nachzuweisen. Natürlich enthielten die Destillate Schwefelwasserstoff und auch constant Spuren von schwefliger Säure, jedoch nicht mehr als an Normaltagen. Dass schweflige Säure nicht stärker auftrat, lässt darauf schliessen, dass der diese Reaction liefernde Harnkörper (siehe oben) nach Schwefeleinnahme nicht vermehrt ist.

Von dem resorbirten Schwefel wurde als Schwefelsäure ausgeschieden 73,5 pCt. Man muss dabei annehmen, dass noch die beiden nächsten Tage nach Aufhören der Schwefelfütterung an der Mehrausscheidung theilnehmen; eine Annahme, welche durch die Zahlen auch der zweiten Versuchsreihe bestätigt wird.

Eine Beschränkung ist herzuleiten aus den, besonders am

Tag X, XI und XII erhöhten Harnstoffzahlen. Der Gesammtüberschuss an Harnstoff über die Norm beträgt  $8 \times (27,09 \text{ minus } 24,49) = 20,8 \text{ g}$ . 0,1 g Schwefel ( $= 0,25 \text{ g Schwefelsäure}$ ) entspricht nun 50 g Fleisch  $= 3,68 \text{ g Harnstoff}$ , demgemäß würden 20,8 g Harnstoff  $= 1,43 \text{ g Schwefelsäure}$  entsprechen; und unter Berücksichtigung der bei dem ersten Versuch vermehrten Stickstoffausfuhr würde das Gesamtplus der Schwefelsäure von 4,149 g (siehe oben) sich auf 2,719 g ermässigen. Danach würde die Resorption sich auf 10,88 pCt. ermässigen.

Es werden also 73,5 pCt. des resorbirten Schwefels im Organismus zu Schwefelsäure oxydirt. Was aber wird aus den übrigen 26,5 pCt.? Die Versuchsreihe lehrt, dass der sogenannte neutrale Schwefel eine beträchtliche Steigerung erfährt. Setzt man den Durchschnitt des neutralen Schwefels an den Normaltagen ( $0,357 \text{ g} = 100$ ), so beträgt er an den Schwefelfütterungstagen 134, ist also um mehr als  $\frac{1}{3}$  erhöht.

Bei der Beurtheilung der Form des neutralen Schwefels muss man sich wohl hüten, *a priori* die ganze Menge des neutralen Schwefels als organischen Schwefel zu betrachten. Dies ist nicht bewiesen, vielmehr könnte es wohl sein, dass in dem neutralen Schwefel noch anorganische Oxydationsstufen des Schwefels enthalten sind. Von Sauerstoffverbindungen des Schwefels — nur diese kommen aus leicht ersichtlichen Gründen hier in Betracht — sind bekannt (Gmelin-Kraut Bd. I, 2. Abth. S. 171):

- 1)  $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_3$  unterschweflige Säure,
- 2)  $\text{H}_2\text{SO}_2$  hydroschweflige Säure,
- 3)  $\text{H}_2\text{S}_5\text{O}_6$  Pentathionsäure,
- 4)  $\text{H}_2\text{S}_4\text{O}_6$  Tetrathionsäure,
- 5)  $\text{H}_2\text{S}_3\text{O}_6$  Trithionsäure,
- 6)  $\text{H}_2\text{SO}_3$  schweflige Säure,
- 7)  $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_6$  Unterschwefelsäure,
- 8)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  Schwefelsäure.

Von diesen könnten in dem salzauren Filtrat nach der Fällung mit Chlorbaryum höchstens die Pentathionsäure, Tetrathionsäure, Trithionsäure und Unterschwefelsäure vorhanden sein, alle übrigen wären zersetzt, verflüchtigt oder gefällt.

Bei dem Versuch, die Frage zu entscheiden, ob die Vermehrung des neutralen Schwefels eine Vermehrung des organi-

schen Schwefels darstellt, machte ich auf Vorschlag von Herrn Prof. Salkowski von der Thatsache Gebrauch, dass diese anorganischen Schwefelverbindungen durch rauchende Salpetersäure zu Schwefelsäure oxydirt werden. Von organischen Schwefelverbindungen wird sicherlich ein Theil dabei ebenfalls zu Schwefelsäure oxydirt; ein Theil jedoch entgeht der Oxydation und wird nur beim Schmelzen mit Soda und Salpeter oxydirt. Wenn man dementsprechend Harn, aus welchem die Sulfate entfernt sind, mit rauchender Salpetersäure abdampft, die entstandene Schwefelsäure wieder mit Baryt entfernt, so ist man jedenfalls sicher, dass der restirende Schwefel organischer Natur ist. Es ist ja keine Frage, dass so ein Theil des organischen Schwefels verloren geht; ja vielleicht ist der gesammte neutrale Schwefel organischer Natur; jedenfalls hat man in dem angedeuteten Vorgehen ein Mittel, eine bestimmte Portion Schwefel zu erhalten, deren organische Natur nicht zu bezweifeln ist.

Diese theoretischen Erwägungen wurden durch die Analyse erprobt. Zu dem Ende wurde mehrere Tage der Harn des Versuchsojects unter normalen Verhältnissen in folgender Weise untersucht. Aus 100 ccm Harn wurde die Gesammtschwefelsäure mit Baryt entfernt. Das Filtrat vom  $\text{BaSO}_4$  wird vorsichtig erst auf freiem Feuer, dann auf dem Wasserbad eingeengt, reichlich mit rauchender Salpetersäure versetzt und auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht, nachdem noch etwas Chlorbaryum zugesetzt war. Der Rückstand wird mit heissem Wasser behandelt, filtrirt und so lange gewaschen, bis das Filtrat durch  $\text{SO}_3$  nicht mehr getrübt wird. Der schwefelsaure Baryt wird getrocknet, geglättet, gewogen. Das Filtrat von dem durch Salpetersäure oxydirten  $\text{BaSO}_4$  wird, mit dem Waschwasser eingeengt, mit Soda und Salpeter geschmolzen, ganz in der früher beschriebenen Weise. Es ist ja keine Frage, dass beim Abdampfen der stark HCl-haltigen Flüssigkeit mit Salpetersäure, neben der Salpetersäure auch das Chlor eine oxydrende Rolle spielt. Das aber konnte nur als günstig angesehen werden. Es hatten nehmlich schon Lépine, Guérin und Flavard (Revue de médecine. I. 1881. p. 27—31, 911—928) Oxydationen mit Chlor und Brom angestellt und gefunden, dass von dem neutralen Schwefel ein Theil durch Chlor und Brom oxydirt wird bis zur Schwefelsäure, dass ein Theil aber zu dem Zwecke stärkerer Mittel (Schmelzen mit Soda und Salpeter) bedarf. Es wäre ja nun a priori auch möglich gewesen, dass ein anderes Oxydationsmittel, hier die rauchende Salpetersäure, den gesammten, oder doch nahezu gesammten neutralen Schwefel zu  $\text{SO}_3$  oxydirt hätten.

Die Analyse entschied anders. Es enthielten nehmlich 100 ccm normaler Harn an Gesamtschwefelsäure 0,654 g  $\text{BaSO}_4$ , durch Oxydation mit rauchen-

der Salpetersäure wurde erhalten 0,040 g BaSO<sub>4</sub>, der Rest lieferte 0,072 g BaSO<sub>4</sub>. Der in toto zur Controle nach der gewöhnlichen Methode bestimmte neutrale Schwefel lieferte 0,1074 g BaSO<sub>4</sub>; wie ersichtlich beträgt die Summe der beiden einzelnen Portionen 0,112 g BaSO<sub>4</sub>. An einem zweiten Normaltag lieferten 100 ccm Harn 0,317 g BaSO<sub>4</sub> an Gesammtschwefelsäure. Durch Oxydation mit rauchender Salpetersäure wurden 0,035 g, durch Schmelzen mit Soda und Salpeter 0,032 g, in Summa 0,057 g BaSO<sub>4</sub> geliefert. Die gewöhnliche Controlanalyse bestimmte den neutralen Schwefel auf 0,054 g BaSO<sub>4</sub>.

Zur weiteren Erprobung wurde der Harn von den Versuchstagen XI und XII untersucht, also von denjenigen Tagen, welche für sich die grösste Menge Schwefelsäure bzw. neutralen Schwefels geliefert hatten. Der Harn war nach Salkowski (Deutsche medicin. Wochenschr. 1888. No. 16) mit Chloroform conservirt worden. Durch mehrere Versuche war festgestellt worden, dass durch diese Conservirungsmethode die Schwefelsäuren nicht verändert werden; demnach wurde von SO<sub>3</sub>-Controlbestimmungen abgesehen. An Tag XI lieferten 100 ccm Harn (nach Entfernung der Gesammtschwefelsäure) durch Oxydation mit Salpetersäure 0,016 g, durch Schmelzen mit Soda und Salpeter 0,086, in Summa 0,102 g BaSO<sub>4</sub>. Die in der Versuchsreihe in toto bestimmte Menge des neutralen Schwefels hatte 0,096 g BaSO<sub>4</sub> betragen. An Tag XII wurden auf dieselbe Weise 0,011 und 0,072, zusammen 0,083 g BaSO<sub>4</sub> erhalten; der in toto bestimmte neutrale Schwefel hatte 0,074 g BaSO<sub>4</sub> geliefert.

Es stellt sich also, was die Methode betrifft, mehrere Male eine grössere Differenz (0,008 und 0,009 g) heraus. Dennoch aber hielten wir den Fehler, besonders in Anbetracht der sehr complicirten Behandlungsweise für passabel und beschlossen, bei der Methode zu bleiben. Bei Zusammenstellung der absoluten Mengen ergiebt sich:

Tabelle II.

	Harmenge.	U.	SO <sub>3</sub> .	Oxydation mit HNO <sub>3</sub> .	Organischer Schwefel.	Summe beider.
Normaltag I	1135	31,78	3,136	0,190	0,272	0,462
Normaltag II	2070	34,77	2,786	0,227	0,277	0,504
Tag XI	1160	29,58	3,23	0,078	0,418	0,496
Tag XII	2170	28,54	2,77	0,099	0,655	0,754

Wenn hier eine Kategorie als organischer Schwefel bezeichnet ist, so sei noch einmal betont, dass der Gegensatz zwischen der durch Salpetersäure oxydirten Portion und dem durch Schmelzen oxydirten Rest strittiger Natur ist. Es ist nicht unmöglich, dass auch die erste Portion organischen Schwefelverbindungen entspricht; jedenfalls ist sicher, dass die zweite Portion organischer Natur ist. In diesem Sinne sei der Kürze wegen erlaubt, diese Portion ganz speciell als organischen Schwefel zu bezeichnen.

Bei Betrachtung der Tabelle II fällt sofort auf, dass der organische Schwefel an Tag XI und XII sehr beträchtlich vermehrt ist. Dadurch wurde die Vermuthung nahe gelegt, dass die durch die erste Versuchsreihe constatirte Vermehrung des neutralen Schwefels zu beziehen sei auf organischen Schwefel.

Zur Eruirung dieser Verhältnisse wurde noch ein zweiter kurzer Versuch angestellt, welcher sich auf 4 Tage erstreckte. Bei möglichst gleichmässiger Lebensart und möglichst gleichen Quantitäten von gewöhnlicher, gemischter Nahrung wurden zwei Tage die in Betracht kommenden Harnkörper bestimmt. Als sich bereits nach 2 Tagen gleichbleibende Verhältnisse herausgestellt hatten, wurden am dritten Tage drei Portionen Flores sulfuris à 1,0 g genommen. Der vierte Tag gehört noch durchaus der Schwefelwirkung an. Das Präparat war das nämliche, wie das der ersten Versuchsreihe, enthielt also nur unwägbare Spuren  $\text{SO}_3$ . Ueble Wirkungen traten auch beim zweiten Versuch nicht auf.

Die Untersuchungsmethode ergab sich von selbst. Es wurde in 100 ccm Harn die Gesamtschwefelsäure bestimmt, wobei bemerkt sei, dass das gefällte Baryumsulfat 24 Stunden stehen blieb, da Spuren von  $\text{BaSO}_4$  noch nachträglich ausfallen. Im Filtrat vom schwefelsauren Baryt wurde der Schwefel zunächst wie oben mit rauchender Salpetersäure oxydirt. Der Rest des Schwefels endlich wurde durch Schmelzen mit Soda und Salpeter oxydirt. Daneben wurde auch bei diesem Versuch nicht versäumt, auf unterschweflige Säure zu fahnden. Auch hier veranschaulicht eine Tabelle am besten die erhaltenen Resultate:

Tabelle III.

Tag.	Harnmenge.	Harnstoff.	Schwefel-einnahme.	$\text{SO}_3$ .	Oxydation mit $\text{HNO}_3$ .	Organisch-Schwefel.	Durchschnitt.	Neutraler Schwefel.
I.	1240	32,86		2,60	0,0625	0,373		0,4355
II.	1040	31,30		2,55	0,044	0,389	{ 0,381	0,433
III.	1260	32,13	3 × 1,0 g	3,69	0,032	0,413		0,445
IV.	1205	31,33		2,77	0,041	0,669	{ 0,556	0,710

Auch hier seien einige erläuternde Bemerkungen gestattet. Resorbirt wurden beim zweiten Versuch 21,8 pCt., beim ersten Versuch 16,1 pCt. des genossenen Schwefels. Die Differenz erklärt sich wohl daraus, dass beim zweiten Versuch der Schwefel

in drei Portionen genommen wurde, sich also auf einen grösseren Raum im Darm vertheilte und so zur Resorption viel geeigneter war.

Die Proben auf unterschweflige Säure fielen auch hierbei negativ aus; diesem Körper kommt also wohl beim Schwefeloxydationsvorgang im menschlichen Organismus eine nennenswerthe Rolle nicht zu.

Von dem resorbirten Schwefel wurden diesmal als Schwefelsäure ausgeschieden 79 pCt. gegen 73,5 pCt. beim ersten Versuch. Die Uebereinstimmung ist eine sehr nahe. Sie wäre wohl noch grösser geworden, wenn der Versuch länger fortgesetzt worden wäre. Nach Analogie des ersten Versuchs ist jedenfalls anzunehmen, dass die Mehrausscheidung des neutralen Schwefels am zweiten Tage nach der Schwefelfütterung noch nicht beendet war.

Da die Harnstoffausscheidung keine Steigerung zeigte, so ist dieser Versuch nach jeder Richtung hin einwandfrei.

Was den neutralen Schwefel betrifft, so zeigt er auch beim zweiten Schwefelfütterungsversuch genau dieselbe Vermehrung, wie beim ersten Versuch; setzt man nehmlich die Menge des neutralen Schwefels am Normaltag = 100, so ist die Durchschnittszahl der Menge des neutralen Schwefels nach Schwefel-einnahme = 133, also um genau  $\frac{1}{3}$  erhöht. Die Erhöhung ist eine noch beträchtlichere, wenn man allein den jedenfalls organischen Schwefel in's Auge fasst. Man hat dann die Durchschnittszahlen 0,381 und 0,556, d. h. 100 : 146.

Es ist also der sichere Nachweis geführt, dass circa  $\frac{1}{4}$  des in elementarer Form genommenen Schwefels im menschlichen Organismus in organische Form übergeht. Denn es springt in die Augen, dass gerade und nur diejenige Portion des neutralen Schwefels der Menge nach erhöht war, über deren organische Natur kein Zweifel bestehen kann. Diese Erhöhung ist eine wesentliche; beträgt sie doch an Tag IV, welcher offenbar das Hauptquantum des Ueberschusses zur Ausscheidung brachte, fast das Doppelte der normalen Menge. In welcher speciellen Form sich dabei der organische Schwefel befindet, das entzieht sich noch unserer Kenntniss. Die Thatsache, dass Schwefel, in elementarer Form eingeführt, zum Theil als organische kohlenstoffhaltige Verbindung erscheint, ist vom allgemein biologischen

Standpunkt aus in hohem Grade bemerkenswerth. Sie ist das zweite Beispiel dafür, dass der Organismus unter Umständen anorganisches, in elementarer Form eingeführtes Material direct zur Synthese verwendet. Dasselbe wissen wir vom Eisen. Auch das Eisen erscheint nach Hamburger (Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. II, S. 191 und Bd. IV, S. 248) im Harn nicht als Eisensalz, sondern als organische Eisenverbindung.

Diese Analogie zwischen Schwefel und Eisen in ihrem Verhalten im Organismus ist eine sehr bemerkenswerthe, zusammengehalten mit der Analogie der therapeutischen Wirksamkeit des Eisens und des Schwefels bei vielen Fällen von Chlorose (Schulz und Strübing, siehe oben).

Endlich sei noch auf eine Thatsache hingewiesen, welche sich aus beiden Versuchsreihen ergiebt. In beiden nehmlich hat sich in übereinstimmender Weise gezeigt, dass das Maximum der Schwefelsäure-Ausscheidung zeitlich nicht zusammenfällt mit dem Maximum der Ausfuhr des neutralen, bezw. organischen Schwefels, dass vielmehr ersteres dem letzteren vorausgeht. Ein Zufall ist wohl durch die Uebereinstimmung beider Reihen ausgeschlossen, und es liegt kaum etwas näher, als anzunehmen, der Organismus oxydire zunächst, und das relativ schnell, die Hauptmenge des resorbirten Schwefels, während die Ueberführung des Restes in organische Schwefelverbindungen längere Zeit in Anspruch nimmt.

Ich nehme hier Veranlassung, Herrn Prof. E. Salkowski für die Förderung dieser Arbeit verbindlichst zu danken.

---