

## X.

# Ueber den Einfluss des Sulfonals auf den Eiweisszerfall.

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

Von Dr. med. Martin Hahn.

Durch eine Versuchsreihe über die Einwirkung des Chloroformwassers auf den Eiweisszerfall, die Professor E. Salkowski<sup>1)</sup> an einem Hunde im Stickstoffgleichgewicht angestellt hat, war erwiesen worden, dass das Chloroformwasser, innerlich gegeben, die Zersetzung des Eiweiss im Körper ansehnlich steigert, ohne Narkose herbeizuführen, und zwar augenscheinlich in Folge der specifischen deletären Einwirkung des Chloroforms auf das Protoplasma. Diese Beobachtung legte die Möglichkeit nahe, dass auch die von Fr. Strassmann<sup>2)</sup> bei tiefer und protrahirter Chloroformnarkose beobachtete Vermehrung der N-Ausscheidung nicht der Narkose als solcher zukäme, sondern auf einem dem Chloroform eigenthümlichen Einflusse beruhe. War dieses der Fall, so durften andere Narcotica keine Einwirkung auf den Eiweisszerfall haben. Die zur Lösung dieser Frage von Kentaniguti<sup>3)</sup> angestellten Versuche haben nun aber gezeigt, dass auch andere Narcotica, welche keine Protoplasmagifte darstellen, nemlich Paraldehyd und Chloralhydrat die N-Ausscheidung von Hunden, die sich im Stickstoffgleichgewicht befinden, steigern, wenn auch nicht in erheblichem Maasse. Es war hier nach von Interesse festzustellen, ob auch die anderen gebräuchlichen Schlafmittel diese unangenehme Nebenwirkung haben, von welcher das Morphinum nach den Versuchen H. v. Boeck's<sup>4)</sup> frei ist. Auf Veranlassung von Herrn Professor E. Salkowski

<sup>1)</sup> Dieses Archiv. Bd. 115 S. 339.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv. Bd. 115 S. 1.

<sup>3)</sup> Dieses Archiv. Bd. 120 S. 21.

<sup>4)</sup> Zeitschrift f. Biologie. Bd. VII. S. 418.

habe ich das jetzt neben dem Chloral besonders bevorzugte Sulfonal nach dieser Richtung hin untersucht. Allerdings ist die N-Ausscheidung bei Sulfonalgebrauch schon einmal Gegenstand eines Versuches gewesen, den Smith<sup>1)</sup> im Baumann'schen Laboratorium an einem Hunde angestellt hat. Smith fand, dass die N-Ausscheidung, welche im Mittel pro Tag in der Normalperiode 10,28 g betrug, sich nur auf 10,51 g in der Sulfonalperiode steigerte, und folgerte daraus, dass der Eiweissumsatz im Organismus bei der Darreichung von Sulfonal nicht beeinflusst wird. Aber das Thier befand sich bei diesem Versuche nicht im Stickstoffgleichgewicht, sondern zeigte in der Normalperiode Schwankungen von 4—15 g, in der Sulfonalperiode von 8—12 g N pro die. Ferner wurde der N-Gehalt des Harns von Smith in der Zeit nach Beendigung der Medicamentsperiode nicht mehr controlirt, so dass gerade eine nachträgliche Steigerung des Eiweissumsatzes, wie sie bei den Versuchen Taniguti's wiederholt eintrat, seiner Beobachtung entgangen sein kann. Die Versuchsreihe von Smith ist also nicht geeignet, die vorliegende Frage zu entscheiden. Daher habe ich Versuche an einem Hunde angestellt, der sich im Stickstoffgleichgewicht befand und auch in der Nachperiode beobachtet wurde. Die Art der Versuchsausführung war die in diesem Archiv schon wiederholt, besonders eingehend von Kumagawa<sup>2)</sup> geschilderte. Es ist kaum nöthig hervorzuheben, dass die Resultate nicht unmittelbar auf den Menschen übertragen werden dürfen, dass für diesen vielmehr noch besondere Beobachtungen erforderlich sind.

Neben dem N-Gehalt wurde täglich die Quantität der Chloride im Harn ermittelt. Die Frage, in welcher Beziehung die Chlorausscheidung zum Gesamtstoffwechsel steht, darf noch immer als eine offene bezeichnet werden. Die letzte grössere Arbeit, welche sich mit diesem Gegenstand beschäftigt, ist die von Kast<sup>3)</sup>, welcher eine Differenz zwischen dem Verhalten des kochsalzarmen und des kochsalzreichen Thieres bei gesteigertem Eiweisszerfall constatirte, wie dies Forster<sup>4)</sup> schon für das hun-

<sup>1)</sup> Therapeut. Monatshefte. 1889. S. 507.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv. Bd. 113. S. 138.

<sup>3)</sup> Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. XII. S. 267.

<sup>4)</sup> Zeitschrift für Biologie. Bd. IX.

gernde Thier festgestellt hatte. Beim kochsalzarmen Hund trat eine Steigerung, beim kochsalzreichen Hund eine Verminderung der Chlorausscheidung ein. Als Resultat des einen Versuches, bei dem die Steigerung des Eiweisszerfalls ohne gleichzeitige Zerstörung der rothen Blutkörperchen bewirkt wurde, nemlich durch Phosphorvergiftung, giebt aber Kast selbst an, dass die Beziehungen der Chlorausscheidung zum Eiweisszerfall sicher keine einfachen, sondern mannichfach modificirte seien. Da sich in meinem Versuch nun möglicherweise Gelegenheit bot, das Verhalten des kochsalzreichen Thieres bei gesteigertem Eiweisszerfall zu beobachten, so wurde täglich nach Einäschern und Schmelzen des Harns mit Soda und Salpeter die Chlormenge durch Titrirung nach Mohr bestimmt.

Eine Hündin von etwa 22 kg Gewicht wurde jeden Morgen katheterisirt, gewogen und dann gefüttert. Das tägliche Futter bestand aus 550 g Pferdefleisch ( $N = 18,7$  g), 86 g Schmalz und 550 ccm Wasser.

Nach einer 5tägigen Vorperiode erhielt das Thier zuerst am 4. April 2 g Sulfonal mit dem Futter. Der Hund zeigte sich bald darauf träge und verdrossen, schlief aber erst nach 2 Stunden, wie gewöhnlich, ein und zeigte nach dem Erwachen nur geringe Unsicherheit in den Hinterbeinen. Am nächsten Tage erhielt er 3 g Sulfonal. Hiernach schlief er bald ein. Schon nach einer halben Stunde erwachte er wieder und lief mit ausgesprochener Ataxie in den Hinterbeinen, wie dies Kast und Baumann<sup>1)</sup> bei ihren ersten Versuchen mit Sulfonal beobachtet haben. Er taumelte und brach mehrmals zusammen. Dieses Symptom war auch noch am nächsten Tage deutlich vorhanden, so dass das Thier z. B. mehrmals von der Waage abglitt, was sonst nicht der Fall war. Er frass an beiden Versuchstagen die gewöhnliche Futtermenge mit Appetit und liess nur am 5. April 170 ccm Wasser übrig.

Auch nach der Dosis von 2,5 g Sulfonal, welche am 22. April gereicht wurde, zeigte der Hund Schläfrigkeit und ausgesprochene Ataxie in den Hinterbeinen, die auch am nächsten Morgen noch

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1888.

bemerkbar war. Während der Nacht trat eine diarrhoische Darmentleerung ein.

Nachfolgende Tabelle giebt die gefundenen Zahlenwerthe. Die Stickstoffbestimmungen wurden nach Kjedadl ausgeführt, zum Zurücktitriren wurde  $\frac{1}{4}$  Normallauge benutzt.

Datum.	Bemerkung.	Harn- menge.	Spec. Gew.	N-Ein- nahme.	N-Aus- gabe.	Chlor- na- trium.	Körper- gewicht in kg.
30. März <sup>1)</sup>	—	580	1033	18,7	16,685	0,738	22,500
31. -	—	655	1032	18,7	17,743	0,655	22,500
1. April	—	615	1034	18,7	17,650	0,732	22,500
2. -	—	670	1032	18,7	18,478	0,737	22,470
3. -	—	645	1033	18,7	18,727	0,709	22,550
4. -	2 g Sulfonal	780	1028,5	18,7	21,067	0,936	22,270
5. -	3 g Sulfonal	940	1032,5	18,7	20,069	1,598	21,000
6. -	—	510	1052	18,7	18,349	1,173	21,900
7. -	—	545	1038	18,7	18,183	0,708	22,000
8. -	geringe Diarrhöe	540	1039	18,7	18,559	0,648	22,100
9. -	—	515	1040	18,7	18,637	0,669	21,920
10. -	—	645	1035	18,7	19,866	0,893	21,920
11. -	—	620	1036,5	18,7	19,920	0,496	21,950
12. -	—	650	1035,5	18,7	20,293	0,747	21,920
13. -	—	680	1032,5	18,7	19,135	0,714	21,900
14. -	—	630	1037	18,7	20,153	0,654	21,950
15. -	—	575	1039,5	18,7	19,713	0,460	21,850
16. -	Diarrhoe, bei der Harn verloren wurde.						
17. -	nur 110 ccm Wasser	420	1056	18,7	19,651	0,556	21,500
18. -	—	445	1049,5	18,7	19,250	0,467	21,720
19. -	—	610	1034,5	18,7	19,215	0,559	21,800
20. -	—	635	1031,5	18,7	17,645	0,666	21,850
21. -	—	620	1034,5	18,7	18,272	0,589	21,870
22. -	2,5 g Sulfonal Diarrhöe	825	1031	18,7	17,787	0,7425	21,450
23. -	—	700	1039	18,7	17,934	0,635	21,400
24. -	—	625	1033,5	18,7	17,237	—	21,400
25. -	—	500	1041,5	18,7	17,690	—	21,500

<sup>1)</sup> 30. März bedeutet: Harn vom 30. März 10 Uhr Vorm. bis 31. März 10 Uhr Vorm.

## Uebersicht über den ersten Versuch.

### A. Stickstoffausscheidung.

Es wurden ausgeschieden:

I. In 5 Tagen vor der Sulfonalgabe:	g N
a) im Harn	89,283
b) in den Fäces	2,306
mithin pro Tag insgesamt	18,318

II. In der Zeit vom 4.—8. April (am 4. und 5. Sulfonal):

a) im Harn	96,227
b) in den Fäces	<u>4,068</u>
mithin pro Tag insgesamt	20,058.

III. In der Zeit vom 9. — 14. April (6tägige Fäcesperiode):

a) im Harn	119,004
b) in den Fäces	<u>3,419</u>
mithin pro Tag insgesamt	20,404.

B. Chlorausscheidung.

		g NaCl
I. Vom 30. März bis 3. April . . .	insgesamt	3,570
	pro Tag	0,714
II. Vom 4. bis 8. April . . . . .	insgesamt	5,063
	pro Tag	1,012
III. Vom 9. bis 14. April . . . . .	insgesamt	4,173
	pro Tag	0,696.

Nach den erhobenen Zahlenwerthen war der Stickstoffgehalt in Harn und Fäces an den Tagen der ersten Sulfonalverabreichung um 2,3 bzw. 1,3 g gegenüber der Einnahme vermehrt, der Eiweisszerfall somit gesteigert. Er verminderte sich dann, um nach 3 Tagen wieder anzusteigen und 10 Tage hindurch in dieser Höhe anzubalten. Die lange Nachwirkung der beiden Sulfonalgaben ist eine sehr auffallende Erscheinung, immerhin ist aber die Steigerung der N-Ausscheidung für die einzelnen Tage nur gering. Die Zusammenstellung der einzelnen Perioden des ersten Versuches erweckt einen noch ungünstigeren Eindruck. Dabei ist aber zu bedenken, dass die Hündin in den ersten Tagen der Vorperiode noch etwas Eiweiss ansetzte, also die Zahlen in dieser Zeit, somit auch die Durchschnittsziffer der Periode etwas niedrig sind. Ausserdem muss hervorgehoben werden, dass das Thier, welches schon längere Zeit zu Stoffwechselversuchen diente, vielleicht doch ein etwas labiles Stickstoffgleichgewicht hatte und dem entsprechend auch auf die Sulfonaldosen stärker reagierte. Deswegen wurde auch von weiteren Medicamentsgaben vorläufig Abstand genommen: die Erschei-

nungen, welche, wie oben geschildert, das Thier nach der zweiten Dosis zeigte, waren entschieden bedrohliche.

Wenn somit nach dem ersten Versuche (4. und 5. April) der Einfluss des Sulfonals auf den Stoffwechsel als nicht günstig bezeichnet werden konnte, so ist das Resultat des 2. Versuches (22. April) geeignet, diesen Eindruck abzuschwächen. Dieser Versuch hat allerdings dadurch, dass Diarrhoe bei dem Thiere eintrat, an Klarheit eingebüsst, und musste ausserdem etwas früh abgebrochen werden, weil äussere Verhältnisse zum Abschlusse drängten. Immerhin könnte man aus demselben schliessen, dass eine einmalige Sulfonaldosis keine Einwirkung auf den Eiweisszerfall hat. Da nun auch im ersten Versuch möglicherweise, wie oben erwähnt, eine individuelle Disposition des Versuchsthieres eine Rolle gespielt hat, so ist ein abschliessendes Urtheil über den Einfluss des Sulfonals nach dieser Richtung hin noch nicht gestattet und muss weiterer Prüfung vorbehalten bleiben.

In Bezug auf die Chlorausscheidung stehen die gewonnenen Resultate zu denen Kast's<sup>1)</sup> in einem gewissen Widerspruche. Kast hatte, wie oben erwähnt, festgestellt, dass der kochsalzreiche Hund bei gesteigertem Eiweisszerfall weniger Chlor ausscheidet. Allerdings war bei seinem Versuche mit Phosphorvergiftung auf die ursprüngliche Abnahme sehr bald eine Chlorvermehrung gefolgt. In meinem ersten Versuche ist an den beiden Tagen, an denen Sulfonal gereicht wurde, und auch am Tage nachher eine entschiedene Steigerung der Chlorausscheidung zu constatiren. Gleichzeitig ist aber die Diurese gesteigert, die Harnmenge übertrifft an den beiden Versuchstagen die Durchschnittszahl der Vorperiode um 158 bzw. 318 ccm. Auf diese Vermehrung der Harnmenge dürfte zum Theil wenigstens der hohe Chlorgehalt zurückzuführen sein. Denn schon ältere Beobachter, wie Hegar<sup>2)</sup>, Howitz<sup>3)</sup>, Klein und Verson<sup>4)</sup>, heben hervor, dass bei Vermehrung der Urinmenge der Kochsalzgehalt des Harns steigt. (Diesen Punkt konnte übrigens Kast nicht

<sup>1)</sup> a. a. O.

<sup>2)</sup> Dissertation, Giessen. 1852.

<sup>3)</sup> Schmidt's Jahrbücher. Bd. 95.

<sup>4)</sup> Sitzungsber. d. Wiener Akad. Bd. LV.

genau beobachten, weil er offenbar, wie auch I. Munk<sup>1)</sup> hervorhebt, die Harnmengen der einzelnen Versuchstage nicht durch Katheterisiren abgegrenzt hat). Aber selbst, wenn man die Vermehrung der Diurese in Betracht zieht, ist eine Steigerung der Chlorausscheidung bei diesem kochsalzreichen Thiere festzustellen. Während das Verhältniss des Kochsalzes zur Harnmenge in der Vorperiode wie 1:8711 war, ist es an dem zweiten Sulfonaltage, welcher die höchste Chlorausscheidung zeigt, wie 1:5882. Allerdings ist die Steigerung nicht bedeutend. Auch ist dieselbe vielleicht eher durch die unmittelbare Einwirkung des Sulfonals bewirkt und steht nicht im Zusammenhange mit dem Eiweisszerfall: denn in der Zeit vom 9. bis 14. April, wo gleichfalls die Stickstoffausscheidung gesteigert war, ist eher eine Verminderung, sicher keine Vermehrung des NaCl-Gehaltes eingetreten. Der zweite Versuch (vom 22. April) gestattet wegen des gleichzeitigen Darmkatarrhs keinen sicheren Schluss in Bezug auf die Wirkung des Sulfonals nach dieser Richtung. Sicher ist aber wohl auch nach diesen Versuchen zu behaupten, dass sich allgemein gültige Gesetze für das Verhältniss des Eiweisszerfalls zur Chlorausscheidung nicht werden aufstellen lassen. Wenn Kast die spezifische Wirkung des Krankheitserregers auf die Zellthätigkeit als bestimmend für den Chlorstoffwechsel hinstellt, so steht auch andererseits der Annahme nichts im Wege, dass die chemischen Körper, durch welche den Eiweisszerfall künstlich hervorgebracht wird, je nach ihrer Wirkung auf die Zellen, die Chlorausscheidung verschieden beeinflussen.

Zum Schlusse erübrigt mir noch, Herrn Prof. Salkowski für die freundliche Anregung und Förderung dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

<sup>1)</sup> Ref. Virchow's Jahresbericht. 1888.