

IX.

Ueber den Einfluss des Eiweisszerfalles auf die Ausscheidung des neutralen Schwefels.

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

Von Dr. N. Savelieff,

Assistenzarzt an der Universitäts-Klinik in Warschau.

Die Gesetze, nach welchen die Oxydationen im Organismus verlaufen, sind uns noch sehr wenig bekannt, nur soviel kann als feststehend angesehen werden, dass das Verhalten von organischen Substanzen ausserhalb des Organismus zu Oxydationsmitteln keine sicheren Rückschlüsse auf ihr Verhalten in demselben gestattet. So sehen wir Substanzen, die als äusserst leicht oxydabel zu bezeichnen sind, wie z. B. das Brenzkatechin im Harn unverändert (an Schwefelsäure gebunden) wiedererscheinen, so wissen wir ferner, dass die flüchtigen fetten Säuren um so leichter oxydirt werden, je kleiner ihr Moleculargewicht ist, am leichtesten die Ameisensäure; im Organismus verhält es sich, wie Schotten nachgewiesen hat, gerade umgekehrt.

Zu den auffallendsten Beispielen nach dieser Richtung hin gehört auch die Oxydation durch den atmosphärischen Sauerstoff in einem alkalischen Medium. Hauptsächlich auf die leichte Oxydirbarkeit der Pyrogallussäure in alkalischer Lösung gestützt, nahmen Liebig und Lehmann an, dass die Alkalien im Organismus die mächtigsten Beförderungsmittel der Oxydation sind. Als Beleg dafür wurde die Oxydation der Pflanzensäuren angeführt, welche als Alkalisalze eingeführt, äusserst schnell zu kohlen sauren Salzen verbrannt werden, während die freien Säuren angeblich unverändert ausgeschieden werden. Der zweite Theil dieser Behauptung hat sich nun aber nicht bestätigt. In neuerer Zeit sind noch mehrfache Beispiele dafür bekannt geworden, dass die Alkalien die Oxydation ausserhalb des Körpers befördern. So hat Radziewski¹⁾ gezeigt, dass Benzol bei Gegen-

¹⁾ Journ. f. prakt. Chem. N. F. Bd. 23. S. 96.

wart von Natronlauge mit Luft geschüttelt zu Benzoësäure, Cymol zu Cuminsäure oxydirt wird.

Nencki und Sieber¹⁾ beobachteten, dass Traubenzucker und Harnsäure in alkalischer Lösung bei Bruttemperatur digerirt, allmählich oxydirt wird. Ja selbst die kohlen-sauren Alkalien üben nach Hugo Schultz²⁾ einen solchen oxydationsbefördernden Einfluss aus: Schultz konnte feststellen, dass Cymol mit einer Lösung von kohlen-saurem Natron längere Zeit geschüttelt, zum Theil zu Cuminsäure oxydirt wird. In den Versuchen an Hunden konnte aber diese oxydationsbefördernde Wirkung keineswegs immer nachgewiesen werden.

So untersuchte im Jahre 1879 A. Auerbach³⁾ an Hunden, ob unter dem Einfluss von kohlen-saurem Natron von eingeführten Phenol ein grösserer Theil durch Oxydation verschwindet, wie unter sonst gleichen Verhältnissen, jedoch ohne Zufuhr von Alkali. Es zeigte sich, dass entgegengesetzt der aprioristischen Annahme in der Periode der Alkalizufuhr ein grösserer Theil des Phenols im Harn wiedererschien (an Schwefelsäure gebunden) als in der Normalperiode, dass die Alkalizufuhr die Oxydation der Carbolsäure also nicht beförderte, sondern im Gegentheil hemmte.

Ferner konnte Taniguti⁴⁾ feststellen, dass unter dem Einfluss von Alkalien ein etwas grösserer Theil des Schwefels den Organismus in nicht oxydirter Form (durch den Harn) verlässt, wie ohne Zufuhr von Alkalien. Auch hier hatten also die Alkalien die Oxydation nicht befördert, sondern gehemmt.

Eine weitere Ursache der Oxydationshemmung wurde von Rudenko⁵⁾ in der durch Einführung von Chloroformwasser bewirkten Steigerung des Eiweisszerfalles aufgefunden. Trotz der erheblichen Zunahme der Stickstoffausscheidung im Harn war die Steigerung der Schwefelsäureausscheidung sehr gering, ja selbst nicht vorhanden. Während in der Norm das Verhältniss zwischen dem neutralen Schwefel und dem sauren (als Schwefelsäure ausgeschiedenen) Schwefel 1:4,8, 1:4,6, ja selbst 1:5,0

¹⁾ Journ. f. prakt. Chemie. N. F. Bd. 24. S. 498.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. XXIV. S. 360.

³⁾ Dieses Archiv. Bd. 77. S. 226.

⁴⁾ Dieses Archiv. Bd. 117. S. 581.

⁵⁾ Dieses Archiv. Bd. 125. S. 102.

und 1:6,1 war, wurde es in den Tagen, an denen sich die erhöhte Stickstoffausscheidung zeigte 1:2,7, ja selbst 1:1,6. Somit war die Oxydation des neutralen Schwefels zu saurem bei der Erhöhung des Eiweisszerfalles erheblich gehemmt.

Bei dem grossen Interesse, welches die Hemmung der Oxydation bei der Steigerung des Zerfalls von Körpereiwiss hat, schien es geboten, die bisher nur an einem Hunde gemachte Beobachtung durch weitere Versuche sicherzustellen. Es diente hierzu der Harn einer von Taniguti¹⁾ in seiner Arbeit über den Einfluss der Narcotica auf den Eiweisszerfall angestellten Versuchsreihe, welche unter Chloroformzusatz aufbewahrt worden war. Die Versuchsreihe bezieht sich auf den Einfluss des Chloroformwassers auf den Eiweisszerfall, ist an einer Hündin angestellt und findet sich a. a. O. S. 128 abgedruckt. Bezüglich der Anstellung des Versuches, sowie der sonstigen Einzelheiten kann auf die erwähnte Arbeit verwiesen werden. Es scheint mir genügend, hier nur die wichtigsten Punkte in einer Tabelle wiederzugeben, welche gleichzeitig die bei den Bestimmungen der Schwefelsäure und des neutralen Schwefels erhaltenen Zahlenwerthe enthält. Ebenso glaube ich Angaben über die Methode der Schwefelsäure- und Schwefelbestimmung nicht machen zu sollen, da dieselbe wohl allgemein feststeht, ich kann mich darauf beschränken, zu erwähnen, dass bei der Schwefelsäurebestimmung das Baryumsulfat stets erst am nächsten Tage abfiltrirt wurde, sowie dass bei den Schwefelbestimmungen die Salpetersäure aus der Schmelze durch dreimaliges Abdampfen mit je 100 ccm Salzsäure entfernt wurde. Quantitativ bestimmt wurde der Gesamtschwefel und die Schwefelsäure (Gesamtschwefelsäure); durch Subtraction des Schwefels der Schwefelsäure vom Gesamtschwefel ergab sich der neutrale Schwefel. Zur Bestimmung des Gesamtschwefels dienten 50 ccm Harn. Es ergab sich als zweckmässig, die Salpetermischung (aus 3 Th. Kalisalpeter, 1 Th. kohlensaurem Natron bestehend) nicht sofort zum Harn hinzuzusetzen, sondern den Harn vorher auf dem Wasserbad zu concentriren. Die Verbrennung des Harns ging so weit schneller von Statten.

In der nachfolgenden Tabelle sind die durch Berechnung

¹⁾ Dieses Archiv. Bd. 120. S. 121.

auf die 24stündige Harnausscheidung für das Baryumsulfat erhaltenen Zahlen direct angeführt, ohne sie sämmtlich auf Schwefelsäure oder neutralen Schwefel umzurechnen. In den Schlussfolgerungen ist dagegen diese Umrechnung vorgenommen worden.

Datum.	Körpergewicht.	N-Einnahme.	N-Ausscheidung durch den Harn.	Baryumsulfat aus			Neutraler Schwefel zu Gesamt-schwefel.	Bemerkungen
	g	g		Gesamt-schwefel.	Schwefelsäure.	neutral. Schwefel.		
5. Juli	29750	17	16,352	7,344	5,280	2,064	1:2,55	
6. -	29850	17	16,752	7,534	5,192	2,342	1:2,21	
7. -	29550	17	16,528	7,216	5,004	2,212	1:2,26	
8. -	29650	17	16,752	7,512	5,208	2,304	1:2,26	
9. -	29500	17	16,688	7,256	5,832	1,424	1:4,096	Am 9.,
10. -	29320	17	19,000	10,440	8,520	1,920	1:4,438	11., 12.,
11. -	29400	17	22,080	10,496	8,152	2,344	1:3,478	200 cci
12. -	29250	17	23,840	11,072	7,952	3,120	1:2,54	Chlorofo
13. -	28750	17	25,120	15,248	7,968	7,280	1:1,09	Wasser
14. -	28700	17	19,840	12,080	5,296	6,784	1:0,78	dem Fut
15. -	28850	17	14,425	6,928	3,232	3,696	1:0,87	
16. -	28950	17	12,387	5,440	3,264	2,280	1:1,43	
17. -	29000	17	12,785	6,416	3,440	2,976	1:1,16	
18. -	28900	17	11,670	7,088	4,080	3,008	1:1,36	
19. -	Der Hund leidet an Darmkatarrh.							

Um den Einfluss des Chloroforms auf die Ausscheidung des Schwefels in seinen verschiedenen Formen genauer übersehen zu können, muss man in der Versuchsreihe eine Vorperiode (I), eine zweite Periode der Wirkung auf den Stoffwechsel (II) und eine Nachperiode (III) unterscheiden, in welch' letzterer sich die durch die Wirkung des Chloroforms verursachten Störungen wieder ausgleichen.

Die Periode I umfasst naturgemäss den 5., 6., 7. und 8. Juli, also 4 Tage, die Periode II kann man vom 9. bis 14. Juli incl. rechnen, da an diesem Tage die Stickstoffausscheidung noch erhöht war; sie umfasst also 6 Tage. Die Periode III findet ihre Begrenzung durch die Erkrankung des Hundes an Darmkatarrh, welche es unmöglich machte, den Harn aufzusammeln, ihre Dauer beträgt danach, wie die der Vorperiode 4 Tage.

Die Verhältnisse der N-Ausscheidung sollen hier nicht näher besprochen werden, da dies schon von Taniguti ausführlich gesehen ist. Es sei nur noch auf einen Punkt aufmerksam gemacht.

Die N-Ausscheidung in Periode beträgt 66,384 g = 16,596 g

p. d. (die Zahlen von Taniguti sind ein wenig abweichend, da Taniguti noch die N-Ausscheidung vom 4. mit verwerthen konnte).

Die N-Ausscheidung in Periode II und Periode III beträgt zusammen $126,569 + 51,264 = 177,833$ g oder $17,783$ g p. d. Die tägliche mittlere Ausscheidung ist also noch etwas höher und zwar in dem Verhältniss von 100:107, d. h. die durch die Zufuhr von Chloroformwasser verursachte Stoffwechselstörung ist innerhalb dieser Zeit noch nicht zur Ausgleichung gelangt, wäre es der Fall, so müssten diese beiden Zahlen gleich sein. Wenden wir dieselbe Betrachtung auf die gesammte Schwefelausscheidung an, so berechnet sich für Periode I $29,606$ g Baryumsulfat, für Periode II $66,592$ g, für Periode III $25,976$ g, für Periode II und III zusammen also $82,568$ g. Die mittlere tägliche Ausscheidung beträgt für Periode I $7,402$ g, für Periode II und III $8,2568$ g, die Ausgleichung ist also hier gleichfalls noch nicht eingetreten und zwar noch weniger, wie für den Stickstoff, denn setzt man die gesammte Ausscheidung von Schwefel durch den Harn in der Vorperiode $= 100$, so beträgt sie in Periode II und III 111 . Man sieht daraus, wie lange es dauert, ehe der Gesamtorganismus von der Wirkung von Substanzen, die auf den Eiweisszerfall einwirken, zur Norm zurückkehrt, wie vorsichtig man also in der Anstellung von derartigen Versuchen wie der vorliegende sein muss, wenn man die Thiere weiter benutzen will. Auch die durch pathologische Zustände bedingten Abänderungen des Stoffwechsels gleichen sich nur sehr langsam aus; so hat E. Salkowski¹⁾ in einem Fall von Ileotyphus gezeigt, dass 14 Tage nach der letzten Fiebertemperatur der Stoffwechsel noch nicht zur Norm zurückgekehrt war.

Betrachten wir nunmehr die Gesamtschwefelausscheidung in den einzelnen Perioden, so finden wir Folgendes:

In Periode I berechnen sich aus dem gesammten Harn $29,606$ g BaSO_4 , also pro Tag $7,402$ g $\text{BaSO}_4 = 2,541$ SO_3 oder $1,017$ S.

Für Periode II sind die entsprechenden Zahlen $66,592$ $\text{BaSO}_4 = 11,098$ BaSO_4 p. d. $= 3,811$ $\text{SO}_3 = 1,5265$.

Für Periode III $25,976$ $\text{BaSO}_4 = 6,494$ BaSO_4 p. d. $= 2,228$ $\text{SO}_3 = 0,892$ S.

. ¹⁾ Dieses Archiv. Bd. 88. S. 391.

Setzt man die Ausscheidung des Schwefels in der Normalperiode (Periode I) = 100, so beträgt sie in der Periode II 140,2, in der Nachperiode (Periode III) 87,7. Daraus geht ebenso, wie aus der Steigerung der Stickstoffausscheidung die ausserordentliche Zunahme des Eiweisszerfalles hervor. Es fragt sich aber, ob die Ausscheidung des Schwefels sich in demselben Maasse gesteigert bzw. vermindert hat, wie die des Stickstoffs. Dieses erfahren wir, indem wir die Steigerung der Stickstoffausscheidung mit der der Schwefelausscheidung vergleichen. Die mittlere tägliche N-Ausscheidung beträgt in Periode I 16,596 g, in II 21,095 g, in III 12,817 g. Setzen wir die Ausscheidung in Periode I = 100, so beträgt sie in II 127, in III 77,2. Vergleicht man diese Zahlen mit den oben für den Schwefel angegebenen (140,2 und 87,7), so sieht man, dass ein vollständiger Parallelismus nicht besteht, die Steigerung des Eiweisszerfalles vom Körper des Thieres selbst, vielmehr den Schwefel etwas stärker beeinflusst, wie den Stickstoff, dass relativ mehr Schwefel ausgeschieden wird.

Dasselbe muss sich nun auch ergeben, wenn man das Verhältniss zwischen Schwefel- und Stickstoffausscheidung in den einzelnen Perioden vergleicht. Berechnet als Schwefelsäure betrug dasselbe (Schwefelsäure zu Stickstoff):

In Periode	I	1 : 6,56
-	-	II 1 : 5,53
-	-	III 1 : 5,75

Berechnet als Schwefel beträgt dasselbe:

In Periode	I	1 : 16,3
-	-	II 1 : 13,8
-	-	III 1 : 13,7.

In der Versuchsreihe von Rudenko über den Einfluss des Chloroforms wurde Aehnliches nicht beobachtet: hier war vielmehr das Verhältniss zwischen Gesamtschwefelausscheidung in der Normalperiode und Versuchsperiode fast ganz dasselbe, wir haben es also hier nicht mit einer constanten Erscheinung zu thun.

Dass aber diese eigenthümliche Vertheilung der Gesamtschwefelausscheidung in der That vorhanden war und nicht etwa auf Analysenfehlern beruhte, das geht klar aus Folgendem hervor.

Die gesammte Ausscheidung des Stickstoffs in dem 14 Tage umfassenden Versuch beträgt 224,220 g; als gesammtes Baryumsulfat berechnen sich $122,174 \text{ g} = 41,88 \text{ SO}_3$. Hieraus ergibt sich als Verhältniss zwischen SO_3 und N 1 : 5,83. In der erwähnten Versuchsreihe von Rudenko war dieses Verhältniss 1 : 5,9 bzw. 1 : 6,0. Die Uebereinstimmung ist, wie man sieht, eine sehr nahe.

Gehen wir nun auf die Ausscheidungsverhältnisse des neutralen Schwefels über, so ergibt sich, dass in Periode I pro Tag 0,305 g entleert ist, in Periode II 0,524 g, in Periode III 0,411 g. Daraus ergibt sich, dass die Ausscheidung des neutralen Schwefels eine sehr erhebliche Steigerung erfahren hat. Setzt man die Ausscheidung in Periode I = 100, so beträgt dieselbe in Periode II 171,8, in Periode III 131. Die Steigerung ist weit grösser, wie die des Gesamtschwefels und es besteht noch in Periode III eine Steigerung des neutralen Schwefels, während der Gesamtschwefel in derselben gegenüber der Vorperiode nicht mehr gesteigert, vielmehr sogar verringert ist. Diese Beobachtung bestätigt also auf's Neue, dass der neutrale Schwefel sehr langsam ausgeschieden wird, was Presch¹⁾ für den nach Einführung von Schwefel im Harn auftretenden neutralen Schwefel gefunden hat, Rudenko für den nach Chloroformwassergebrauch auftretenden.

Die vermehrte Ausscheidung des neutralen Schwefels war offenbar am Ende des Versuches noch nicht abgeschlossen, macht man aber selbst diese Annahme, so ist im Ganzen in Periode I in 4 Tagen 1,226 g ausgeschieden, in Periode II und III zusammen, welche 10 Tage umfassen 4,7755 g. Rechnet man die Ausscheidung der Normalperiode I gleichfalls auf 10 Tage um, so ergeben sich 3,065 g, als der Norm angehörig, somit sind 1,7105 g als durch die Wirkung des Chloroformwassers bedingt anzusehen oder mit anderen Worten die Ausscheidung ist um mehr als das 1½fache gesteigert.

Dass die Steigerung des neutralen Schwefels eine grössere ist, als entsprechend der Steigerung des Gesamtstoffwechsels, das ist aber am klarsten zu übersehen, wenn man das Verhältniss zwischen dem neutralen Schwefel und dem sauren (als

¹⁾ Dieses Archiv. Bd. 119. S. 161.

Schwefelsäure ausgeschiedenen) Schwefel berechnet. Unter dem Einfluss des Chloroformwassers sinkt diese Zahl fortdauernd, wie ein Blick auf die Tabelle lehrt, bis auf dem Höhestadium der Wirkung die Ausscheidung des neutralen Schwefels erheblich höher ist, wie die des sauren. Es ist sehr bemerkenswerth, dass diese Wirkung erst eintritt, nachdem schon 2 Tage lang kein Chloroformwasser mehr gegeben worden war.

Durch diese Untersuchung werden also die Angaben von Kast und Messter¹⁾, und von Rudenko über die Vermehrung des neutralen Schwefels unter dem Einfluss des Chloroforms vollständig bestätigt, ebenso die Angabe des letzteren, sowie von Presch über die langsame Ausscheidung des neutralen Schwefels. Wir müssen uns daher auch der Schlussfolgerung von Rudenko anschliessen, dass die Oxydationsvorgänge trotz der erheblichen Steigerung des Eiweisszerfalls nicht vermehrt zu sein scheinen (a. a. O. S. 106). Es fragt sich nun, ob dieses nicht überhaupt eine charakteristische Wirkung aller Substanzen sei, welche auf den Eiweisszerfall steigernd wirken, welche man also in einem gewissen Sinne als Protoplasmagifte ansehen muss. Eine analoge Beobachtung liegt bis jetzt nur für das Chloral vor von Harnack und Remertz (Fortschritte der Medic. Bd. 11 1893 No. 7). Aus ihren am Hunde durchgeführten Experimenten konnten nemlich diese Autoren die Schlussfolgerung machen, dass Chloralhydrat eine Vermehrung der Schwefelausscheidung herbeiführt, die aber nicht in einer Zunahme des oxydirten, sondern lediglich des unoxydirten Schwefels (organischen schwefelhaltigen Körpers) besteht. Die Vermehrung der Gesamtschwefelausscheidung hängt also nicht von der Verstärkung der Oxydationsprozesse im Organismus, sondern nur vom Eiweisszerfall ab.

Zum Schlusse halte ich es für meine angenehme Pflicht, dem Herrn Prof. Salkowski für dessen liebenswürdige Anleitung bei meiner Arbeit und für seine werthvollen Rathschläge bei der Ausführung derselben an dieser Stelle meine aufrichtige Dankbarkeit auszusprechen.

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1887. S. 433.