

Ueber das Verhalten von Phenol, Indol und Benzol im Thierkörper.

Von Dr. Arthur Christiani.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts zu Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 3. August.)

Nachdem sowohl durch die Arbeiten von Hoppe-Seyler¹⁾, als auch durch die von Salkowski²⁾ die Art der toxischen Wirkungen des Phenols klargelegt war, und nachdem durch den erstgenannten Forscher constatirt war, dass in allen Theilen des phenolvergifteten Thieres bei der Destillation mit Schwefelsäure Phenol erhalten werde, blieb vor allen Dingen die Frage noch zu beantworten, auf welchem Wege das Phenol vom Organismus wieder ausgeschieden werde. Die Untersuchung dieses Gegenstandes durch E. Baumann³⁾ führte zu einem neuen Beispiele dafür, dass in dem Thierkörper synthetische Prozesse stattfinden, denn Baumann wies nach, dass der Reactionsprocess des Organismus gegen die Phenoleinführung im Wesentlichen in der Bildung einer nichtgiftigen gepaarten Schwefelsäure, der Phenolschwefelsäure, bestehe. Derselbe zeigte ferner, dass Analoges für das Indol gilt und wies im Verein mit Hertel nach, dass überhaupt in einer grossen Reihe aromatischer Substanzen diese Umwandlung in Aetherschwefelsäuren sich typisch wiederholt. Diese Bildungen von Aetherschwefelsäuren wurden indessen nur für Säugethiere nachgewiesen, und es war daher von Interesse auch bei anderen Thierklassen, namentlich bei Vögeln und Amphibien zu untersuchen, ob sie diese Synthesen gleichfalls ausführen oder nicht. Der Nachweis, dass in der That auch hier gepaarte Schwefelsäuren gebildet werden, macht den einen Theil der hier vorliegenden Untersuchung aus.

¹⁾ Pflüger's Archiv, Bd. V, S. 470 ff.

²⁾ Ebendas., S. 335 ff.

³⁾ Pflüger's Archiv, Bd. XIII.

Eine zweite Frage, die ich zu beantworten suchte, ist die, ob man annehmen darf, dass die Bildung der gepaarten Schwefelsäuren mit der Intensität des Stoffwechsels zunimmt. Fände dies nämlich statt, so müssten bei Thieren von trägerem Stoffwechsel die toxischen Wirkungen heftiger und bei kleineren Dosen eintreten, als bei Thieren von lebhafterem Stoffwechsel; bei letzteren würde ja in der Zeiteinheit eine grössere Menge des eingeführten Giftes in Form gepaarter Schwefelsäure ausgeschieden werden.

Hieran schliesst sich dann naturgemäss die Frage, ob auch bei Nichtsäugern das schwefelsaure Natrium als Antidot für Phenol gelten darf.

Ueber die Wirkungen des Indols endlich ist wenig oder gar nichts bekannt. (Nencki¹⁾ führte an, dass ein Hund mit einem Gramm Indol gefüttert keine Intoxicationerscheinungen zeigte; wurden dagegen zwei Gramm in 24 Stunden gegeben, so erkrankte das Thier an heftigen Durchfällen mit Hämaturie.) Das Studium der Indolvergiftungen gewinnt aber ein besonderes Interesse durch den Umstand, dass in gewissen Krankheitsfällen beträchtliche Mengen von Indol im Organismus gebildet werden können (Jaffé² und Senator³).

I.

Das Verhalten von Phenol, Indol und Benzol im Organismus der Vögel.

§ 1. Das interessante Ergebniss der Jaffé'schen Untersuchungen⁴⁾ über das Verhalten der dem Huhne einverleibten Benzoësäure, wonach der Vogelorganismus nicht Hippursäure, sondern abweichend vom Säugethierkörper eine gepaarte Säure sui generis, die Ornithursäure, bildet, lies eine Untersuchung der Frage, ob auch das Huhn aus Phenol und Indol gepaarte Schwefelsäuren bilden könne, besonders wünschenswerth erscheinen.

¹⁾ Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. zu Berlin 1876, S. 299.

²⁾ Centralbl. d. med. Wissensch., 1872.

³⁾ Ebendas.

⁴⁾ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. X, S. 1925.

Ueber das Verfahren bei der hierüber angestellten Untersuchung ist Folgendes zu bemerken:

Die Entleerungen des Huhnes wurden, damit etwa vorhandene gepaarte Schwefelsäuren sich nicht zersetzten, durch etwas Ammoniak alkalisch gemacht und darauf mit wenig Wasser digerirt und mit überschüssigem Alcohol filtrirt. Das eingedampfte Filtrat wurde mit etwas Wasser aufgenommen und mit Chlorbaryum versetzt, um alsdann wiederum filtrirt zu werden. Hierbei zeigte sich nun die Schwierigkeit, dass dieses zweite Filtrat, trotz Erwärmung und längeren Absetzens, niemals klar durch das Filter abliief, so dass die bereits vorhandene Trübung eine Untersuchung auf gepaarte Schwefelsäure erschwerte. Es wurde daher, um diese Trübung zu beseitigen, vor der zweiten Filtration neben Chlorbaryum noch Ammoniumcarbonat zugefügt. Der entstehende, feinflockige Niederschlag von Baryumcarbonat riss dann die Trübung verursachenden, harzigen und fettigen Substanzen mit sich nieder, so dass das nunmehr klare Filtrat mit Salzsäure versetzt auf gepaarte Schwefelsäuren untersucht werden konnte.

Zunächst fand sich nun in dem Harn eines Huhnes, welches ausschliesslich vegetabilische Nahrung erhalten hatte, Phenol gar nicht und gepaarte Schwefelsäuren waren nur in minimalen Spuren vorhanden. Als dagegen das Huhn mehrere Tage hindurch ausschliesslich auf Fleischkost gesetzt wurde, ergab sich ein wesentlich anderes Resultat. Nach wie vor musste zwar die Klarheit des zweiten Filtrates durch Zusatz von Ammoniumcarbonat gewonnen werden. Auch ergab sich bei der Destillation kein freies Phenol; letzteres ging aber beim Destilliren mit Salzsäure in deutlich nachweisbarer Menge über und im Kolben fand sich ein Niederschlag von schwefelsaurem Baryt vor. Bei Anstellung der Indicanreaction wurde dagegen nur eine röthliche Färbung beobachtet.

Die Hühner können also bei Fleischfütterung Phenolschwefelsäure erzeugen.

§ 2. Ein anderes Huhn, dessen Excremente Phenol gar

nicht, gepaarte Schwefelsäure nur spurweise enthielten. — es hatte nur vegetabilische Nahrung bekommen, — wurde nunmehr durch Bepinselung der Brust mit concentrirter Phenollösung vergiftet. Die Vergiftungserscheinungen waren denen bei Säugethieren entsprechend. Bereits zwei Stunden nach der Vergiftung enthielten die Entleerungen des Huhnes reichliche Mengen gepaarter Schwefelsäuren. Das sechs Stunden nach der Vergiftung entnommene Blut des Thieres enthielt aber nur minimale Mengen von Phenol, die sich je doch erst nach Zusatz von Salzsäure bei der Destillation entwickelten.

Die mit Phenol vergifteten Hühner können, wie die Säuger, das Gift in Form der ungiftigen Phenolschwefelsäure ausscheiden.

§. 3. Ein drittes Huhn wurde mit ca. 0,07 Gramm Indol vergiftet. Das Indol wurde, mit Brodkrume verknetet, dem Thiere per os beigebracht. Hierbei erschien bemerkenswerth, dass das Huhn für den üblen Geruch des Indols völlig unempfindlich sich zeigte, da es die ihm vorgeworfenen, vergifteten Brodkügelchen ohne Weiteres frass. Aeusserlich sichtbare Wirkungen der beigebrachten Indolmenge auf das Befinden des Thieres waren in keinerlei Weise deutlich ausgesprochen. Die Untersuchung aber der im Laufe der nächsten 24 Stunden abgegebenen Entleerungen ergab eine sehr schöne Indicanreaction. Ebenso zeigten sich in dem wässrigen Extracte reichliche Mengen gepaarter Schwefelsäure, beim Kochen nach Zusatz von Chlorbaryum und Salzsäure. Die Indigoausscheidung trat ohne Weiteres bei der Jaffé'schen Reaction ein, wenn dieselbe in der von Hoppe-Seyler ¹⁾ angegebenen Modification angestellt wurde: Zusatz kleiner Mengen unterchlorigsäuren Natriums zu concentrirter Salzsäure; von dieser Mischung wird vorsichtig und allmählig zugesetzt, bis die Färbung eintritt. Man kann so sicher sein, auch kleine Mengen von Indican nicht zu überssehen, was möglich ist, wenn man der erst mit Salzsäure versetzten Substanz einen oder mehrere Tropfen Chlorkalklösung zusetzt. Ein

¹⁾ Hoppe-Seyler, chem. Analyse., 4. Aufl. S. 192.

kleiner Ueberschluss an Chlor bewirkte in dem wässrigen Auszuge des Vogelharnes sofortiges Verschwinden der bereits vorhandenen blauen Färbung. Ist die Indigomenge überhaupt nur sehr gering und sind gleichzeitig noch andere Farbstoffe vorhanden, wie dies beim Huhn der Fall ist, so weist man nach Baumann¹⁾ das Vorhandensein von Indigo leicht und sicher durch Schütteln mit Aether oder Chloroform nach. Auf diese letzte Weise gelang es selbst noch zwei Tage nach der Vergiftung an den Entleerungen des Huhnes eine Indicanreaction zu erhalten, bei welcher der Aether schön blau gefärbt wurde.

Das Huhn besitzt also, wie die Säuger, die Fähigkeit, Indol in Indican überzuführen.²⁾

§ 4. Nach Baumann³⁾ besteht bei den Säugethieren eine Analogie zwischen dem Uebergange des Indols in Indican und dem Uebergange des Benzols in Phenolschwefelsäure. Es war daher zu vermuthen, dass auch im Huhne das Benzol in Phenolschwefelsäure übergeführt werden werde. Der Versuch bestätigte die Richtigkeit dieser Vermuthung, indem nach vorsichtig wiederholter Eingabe von 8 bis 10 Tropfen Benzin das Destillat des mit Salzsäure versetzten wässrigen Auszuges der Entleerungen mit Bromwasser einen krystallisirten Niederschlag von Tribromphenol lieferte.

¹⁾ Pflüger's Arch., loc. cit.

²⁾ Ich muss bemerken, dass ich mich bei Constairung dieser Thatsache in Widerspruch befinde mit Herrn B. Peurosch, von dessen Dissertation mir bei Abfassung des Gegenwärtigen ein Auszug im Centralblatt f. d. med. Wissensch. v. 22. Juni cr. vorliegt. Herr Peurosch fand, dass Hühner bei keiner Nahrung Indican bilden oder doch nur in minimalen Spuren, auch nicht nach Darmunterbindung oder Zufuhr von Indol. Da Herr Peurosch im Darminhalte der Hühner Indol fand, so schreibt er das Fehlen der Indicanausscheidung der Unfähigkeit der Hühner zu, Indol in Indican überzuführen.

³⁾ Ueber die synthet. Proc. im Thierkörper. Habilitationsrede.

II.

Phenol, Indol und Benzol bei Fröschen.

§ 1. Untersuchung des normalen Harnes bei Fröschen. 1)

Zwanzig frische starke Sommerfrösche (*rana esculenta*) werden mit $\frac{3}{4}$ Liter Wasser, welches jeden Tag erneuert wird, acht Tage lang in einen Topf gesetzt; die gesammelten Wasser werden mit dem den Thieren am achten Tage ausgedrückten Harn vereinigt, bis auf ca. 30 Ccm. eingedampft, mit Chlorbaryum versetzt und filtrirt. Bei der Destillation mit HCl findet sich kein Phenol, die Flüssigkeit färbt sich aber violett, wie dies menschlicher Harn bei dieser Behandlung häufig zeigt. Beim Stehen scheidet sich eine geringe Menge eines Niederschlages von schwefelsaurem Baryt ab.

Der Froschharn enthält also normal geringe Spuren gepaarter Schwefelsäuren.

Die Indicanreaction wurde mit negativem Erfolge angestellt.

§ 2. Ueber die Phenolvergiftung der Frösche von der Haut aus.

Als Versuchsthier diente auch hierbei ausschliesslich die *rana esculenta* und die Versuchszeit erstreckte sich von Mitte März bis Mitte Juli, so dass also sowohl Winter- wie Sommerfrösche zur Verwendung gelangten.

Nach dem Vorgange von Hoppe-Seyler²⁾, welcher Warmblüter durch Bepinselung mit Phenol von der Haut aus vergiftete, wurden Versuche gemacht, auch die Frösche in analoger Weise zu phenolisiren. Diese Versuche gelangen in sehr vollkommener Weise und das dabei eingeschlagene Verfahren gestattete eine leichte und dabei hinreichend genaue Dosirung des aufzunehmenden Giftes sowohl, als auch der durch dasselbe hervorzurufenden Wirkungen.

Versuchsreihe A.:

1. 10 Ccm. einer Lösung von Phenol in Wasser (1:1000), also 10 Mgrm. Phenol wurden in ein Becherglas gethan und

1) Mündliche Mittheilung von Herrn E. Baumann.

2) Loc. cit.

ein Frosch von 55 Grm. Körpergewicht in diese Lösung gesetzt; das Becherglas hatte solche Dimensionen, dass gerade der Boden von der Flüssigkeit bedeckt und der Frosch zum Theil benetzt wurde.

II. In ein ebenso grosses Becherglas wurden 10 Cem. der (1:1000) Phenollösung und 100 Cem. Wasser gethan und hierin ein Frosch von gleichem Gewicht wie in I gesetzt; die benetzte Oberfläche des Thieres war also in diesem Falle grösser.

III. Es wurde wie in II verfahren; der Wasserzusatz betrug jedoch nur 50 Cem.

IV. Verfahren wie bei I, jedoch nur 5 Cem. Lösung.

Resultate von A:

I. 18 Minuten nach dem Einsetzen des Thieres ist die Flüssigkeit im Glase stark schaumig und getrübt. Die Wirkung auf das Thier ist die bekannte strychninartige; heftige klonische Krämpfe bei hochgradig erhöhter Reflexerregbarkeit. 36 Minuten nach der Vergiftung ist die Flüssigkeit milchigweiss und das Thier paralytisch geworden; die Athmung ist völlig aufgehoben; nur ganz schwache Reflexzuckungen und die Reaction auf Reiz der cornea bekunden, dass das Leben noch nicht völlig erloschen ist.

Analog ist der Verlauf von IV, die Krämpfe treten jedoch etwas später, nämlich 23 Minuten nach der Vergiftung ein. Der Tod des Thieres I und IV erfolgte innerhalb 24 Stunden.

Die klonischen Krämpfe der Thiere II und III waren von gleicher Heftigkeit, die Reflexerregbarkeit erreichte jedoch ihr Maximum erst $2\frac{1}{2}$ —3 Stunden nach der Vergiftung und blieb bei Weitem länger auf der Höhe bestehen. Die paralytischen Erscheinungen traten schwächer auf und auch bald wieder gänzlich zurück, so dass die Thiere die Vergiftung überlebten und nach 24 Stunden nur noch sehr schwach erhöhte Reflexerregbarkeit zeigten. Diese mehrfach mit gleichem Erfolge ausgeführte und bei der Wiederholung entsprechend variierte Versuchsreihe A berechtigte zur Aufstellung folgender Sätze:

- 1) Die Frösche resorbieren das Phenol durch die Haut und können ohne besondere lokale Wirkungen durch den Aufenthalt in Phenolwasser vergiftet werden.
- 2) Die Erscheinungen bei Vergiftung der Frösche durch die Haut hängen bei gleicher absoluter Menge des Phenols von der Concentration ab, in welcher das Gift verabreicht wird.
- 3) Zwanzig Cem. einer (1:1000) Phenollösung tödten einen damit in Berührung gebrachten Frosch innerhalb der ersten 24 Stunden so, dass die einzelnen Phasen der Vergiftung dabei noch deutlich erkennbar blieben, was bei Anwendung grösserer Mengen dieser Lösung oder bei concentrirten Lösungen (1:100) nicht mehr der Fall ist.

Die folgende Versuchsreihe (B) und eine Anzahl ihr gleicher Reihen beschäftigte sich mit der Frage, bei welcher maximalen Phenolmenge in 100 Cem. Aufenthaltswasser der Durchschnittsfrosch, dessen Körpergewicht 55 Gramm beträgt, sicher leben bleibe.

Versuchsreihe B.

Gewichtsmenge des pro Frosch zugesetzten Phenols in Mgr.	Vergiftungszeit.	Eintritt merklicher Erhöhung d. Reflex-erregbarkeit.	Zustand d. Thiere nach 48 Stunden.
15	2h 8'	2h 55'	todt.
20	2h 10'	3h —	
10	2h 12'	3h 10'	Mehrzahl lebt.
8	2h 14'	3h 25'	Alle leben.

Um die Phenolvergiftung durch Resorption von der Haut aus mit der bei subcutaner Injection zu vergleichen, wurden aus einer einprocentigen Lösung folgende subcutane Einspritzungen gemacht:

Versuchsreihe C.

Gewicht des Frosches in Grm.	Phenolmenge in Mgr.	Vergiftungszeit.	Eintritt merklicher Erhöhung d. Reflex-erregbarkeit.	Zustand nach 24 Stunden.
65	12	12h 44'	12h 56'	todt.
55	12	1h 8'	1h 25'	todt.
45	12	1h 20'	1h 30'	todt.
48,5	6	1h 45'	1h 57'	lebt.
45	2,5	2h 23'	2h 40'	lebt.

Die letale subcutane Dosis für den Durchschnittsfrosch ist also 12 Milligramm in einprocentiger Lösung.

Die kleineren subcutanen Dosen (4—6 Millgrm.) werden selbst dann ertragen, wenn die Frösche nach der Operation kein Aufenthaltswasser erhalten. Die Versuche ergaben ferner, in Uebereinstimmung mit den Erfahrungen von Salkowski und J. Neumann, dass die subcutane Injection keine günstige Art der Beibringung von Phenol ist; die Resorption nach subcutaner Injection geht langsamer von Statten und die Vergiftungserscheinungen gehen daher weniger intensiv vor sich, als von der Haut aus, und bei concentrirteren Lösungen wird die Wirkungsweise ganz schwankend.

Die Obduction phenolvergifteter Frösche ergab, ausser Erweiterung der kleinen Arterien¹⁾ und stark ausgesprochener Hyperämie der Unterleibsorgane und der Schenkelmuskulatur keine constanten Befunde. In der Mehrzahl der letal verlaufenden Fälle erschien allerdings die Leber stark gelb verfärbt (phosphorleberartig) und waren die Lungen emphysematös aufgeblasen. Zuweilen zeigten sich auch hydropische Zustände.

§ 3. Die toxischen Wirkungen des Indols im Vergleich mit den Phenolwirkungen.

Auch das Indol wird in wässriger Lösung von der Haut des Frosches leicht resorbirt, so dass der Aufenthalt in Indolwasser die Frösche vergiftet. Die Erscheinungen der Indolvergiftung durch Resorption von der äussern Haut aus sind mit denen bei Phenolvergiftung durchaus gleichartig und parallellaufend: stark erhöhte Reflexerregbarkeit, darauf folgende leichtere und bald wieder vorübergehende Lähmungserscheinungen und schliesslich allmähliche Rückkehr zur Norm zeigen sich bei leichteren Vergiftungen, wie sie etwa bis zu 10 Millgrm. in 100 Ccm. Aufenthaltswasser stattfinden. Bei schweren Vergiftungen (20 Ccm. einer einprocentigen Lösung ohne weiteren Wasserzusatz) sind schon 35—40 Minuten nach der Berührung mit dem Gifte die schwersten paraly-

¹⁾ Cf. Hoppe-Seyler, loc. cit.

fischen Erscheinungen und nur noch minimale Athmung vorhanden: auch hier gibt sich noch bei äusseren Reizen die Reflexerregbarkeit durch leichtes Emporschrecken und Zittern in den Extremitäten kund: unfehlbar aber tritt im Verlauf von 24 Stunden letaler Ausgang ein.

Was die Indolvergiftung durch subcutane Injection betrifft, so stellten sich die Wirkungen präciser als beim Phenol ein und waren sehr nachhaltig: noch 48 Stunden nach der Injection zeigten zwei Frösche, von denen jeder nur 1,2 Mllgrm. Indol in Lösung von 1:1000 erhalten hatte, schwache aber deutliche Vergiftungssymptome. Die ersten Wirkungen waren hierbei $1\frac{1}{4}$ Stunde nach der Vergiftung eingetreten. Bei zwei anderen Fröschen, deren jeder die doppelte Indolmenge aber ebenfalls in Form jener schwachen Concentration subcutan erhalten hatte, traten die Wirkungen bereits nach 55 Minuten auf und waren ebenfalls noch nach 48 Stunden deutlich zu constatiren.

Die Obduction indolvergifteter Frösche ergab im Wesentlichen dieselben Befunde wie die phenolvergifteter Frösche. Auch hier waren die Hyperämien constant. Ebenso zeigte sich in der Mehrzahl der tödtlichen Fälle jene Aufgeblasenheit der Lungen neben gelber Verfärbung der Leber.

§ 4. (Zusatz.) Ueber die fermentwidrige Wirkung des Indols.

Dass das Indol der alcoholischen Gährung hinderlich ist, geht aus folgendem, leicht anzustellenden Versuche hervor.

Es werden je 10 Ccm. einer fünfprocentigen Traubenzuckerlösung mit etwas ausgewaschener Weissbierhefe in zwei Probirgläschen gethan und zu der einen Menge 25 Ccm. einer Indollösung von 1:1000, zu der anderen 25 Ccm. reinen Wassers gefügt. Beide Gemenge wurden über Quecksilber abgesperrt eine Nacht hindurch aufgestellt: es zeigte sich, dass die Intensität des Gährungsprocesses in dem indolhaltigen Gefässe um etwa ein Drittel geringer war, als in dem nicht vergifteten.

§ 5. Die Benzolvergiftung der Frösche geschieht auch von der Haut aus. Werden fünf Tropfen Ben-

zol zu einem halben Liter Wasser gethan und in diese Mischung drei Frösche gesetzt, so zeigten dieselben nach zehn Minuten erhöhte Reflexerregbarkeit und bald darauf paralytische Erscheinungen, und zwar zunächst in den hinteren Extremitäten. Die Frösche blieben jedoch am Leben und erholten sich in einigen Tagen gänzlich.

Auch nach Zusatz von fünfzehn Tropfen zu derselben Wassermenge blieben die Erscheinungen im Wesentlichen dieselben.

Das Aufenthaltswasser aus beiden Versuchen wurde filtrirt und auf Phenol und gepaarte Schwefelsäure, aber mit negativem Erfolge, untersucht.

§ 6. Ueber die Form, in welcher Phenol und Indol vom Frosch ausgeschieden werden.

Schon oben wurde mitgetheilt, dass die normalen Sommerfrösche gepaarte Schwefelsäuren, wenn auch nur in sehr geringen Mengen, ausscheiden. Die Versuche, diese Ausscheidungsmengen durch Phenolisirung der Frösche zu vermehren, führten, so lange ich mit Winterfröschen operirte, zu keinem sichern Resultat. An Sommerfröschen dagegen waren die Ergebnisse so deutlich, dass sich quantitative Bestimmungen ausführen liessen. Es wurden 500 Grm. Frösche in einen Liter Wasser gethan, welchem 80 Ccm. Phenollösung von 1:1000 zugesetzt waren. Nach 24 Stunden lebten, wie (nach § 2, Versuchsreihe B) zu erwarten war, sämtliche Frösche und das Aufenthaltswasser enthielt kein freies Phenol mehr: das Abdéstilliren einer Probe genügte, diess zu zeigen; — dasselbe enthielt aber Phenolschwefelsäure, aus deren Zersetzung:

0,037 Grm. Ba SO₄

erhalten wurden.

Dieser Menge entsprechen:

0,0154 Grm. Phenol.

Es hatten also die Frösche in 24 Stunden 19 % von dem ihnen dargebotenen Phenol in Phenolschwefelsäure übergeführt.

Die Frösche erhielten hierauf frisches Wasser (ohne

Phenol), in welchem sie ebenfalls 24 Stunden verblieben. Dieses zweite Aufenthaltswasser enthielt nur so minimale Spuren gepaarter Schwefelsäuren, dass von einer quantitativen Bestimmung abgesehen werden konnte.

Die Ausscheidung des Indols betreffend, wurde durch die Untersuchungen, die jedoch nicht quantitativ geführt wurden, Folgendes festgestellt.

Zunächst zeigte der Harn eines stark mit Indol vergifteten Frosches 24 Stunden nach der Vergiftung eine sehr deutliche Indicanreaction.

Ferner wurde der flüssige Inhalt eines Becherglases, in welchem durch 50 Grm. einer (1:1000) Indollösung vier Frösche vergiftet worden waren, nebst dem Harn der Frösche mit etwas Wasser aufgenommen und eingedampft, um auf Indican und gepaarte Schwefelsäuren untersucht zu werden. Bei Zusatz von Chlorbaryum gab das eingedampfte Wasser eine Trübung: es enthielt also schwefelsaure Salze. Als hierauf filtrirt und mit Salzsäure gekocht wurde, entstand ein neuer Niederschlag von BaSO_4 , der von gepaarter Schwefelsäure herrührte.

Phenol und Indol werden also von den Fröschen, wie von den Säugern, in Form gepaarter Schwefelsäuren, als Phenolschwefelsäure und Indican, ausgeschieden.

§ 7. Vergleichende Versuche an Kaninchen.

Einem schwächlichen Kaninchen von nur 1100 Grm. Körpergewicht wurden 240 Mllgrm. Phenol in Form einer einprocentigen Lösung per os beigebracht. Es entspricht diese Giftmenge der letalen Dosis für eine dem Körpergewicht des Kaninchens gleiche Gewichtsmenge Frosch. Das Thier verfiel alsbald in Krämpfe, welche ihre Höhe 10 Minuten nach der Vergiftung erreichten. Bereits 26 Minuten nach der Vergiftung konnte das Thier, welches auf der Seite gelegen hatte, wieder laufen und kehrte von da ab allmählig in den normalen Zustand zurück.

Einem zweiten gleichfalls nur zartem Kaninchen von 1016 Grm. Körpergewicht wurde die der vorigen entspre-

ehende Menge von 221 Millgram. Phenol subcutan injicirt. Auch dieses Thier überstand die Vergiftung sehr gut. Am nächsten Tage und an den darauffolgenden war der Zustand beider Thiere ein durchaus normaler.

Diese Versuche lehren, dass das Kaninchen vor der für den Frosch letalen Phenoldosis nicht in nachhaltiger Weise berührt wird. Es ist dies eine weitere Bestätigung der schon von frühern Beobachtern gemachten Angabe, dass Frösche gegen Phenolvergiftung empfindlicher seien als Warmblüter. Da nun der Stoffwechsel des Kaninchens den des Frosches ohne Zweifel an Intensität übertrifft, so wird man a priori vermuthen dürfen, dass auch, bei gleicher Phenolvergiftung, von der Gewichtseinheit Kaninchen in der Zeiteinheit mehr gepaarter Schwefelsäuren gebildet werden, als von der Gewichtseinheit Frosch. Um nun von der Grösse des Verhältnisses der von Kaninchen gebildeten gepaarten Schwefelsäuremenge zu der unter gleichen Umständen vom Frosch gebildeten eine ungefähre Vorstellung zu erhalten, wurde mit Rücksicht auf die § 5 gefundenen Werthe ein Kaninchen, wie folgt, behandelt und untersucht.

Nachdem das Thier vier Tage hindurch ausschliesslich mit Milch gefüttert war, erhielt es per os 262 Milligramm Phenol in wässriger Lösung. Es wurde nach 15 Minuten von einem leichten Zittern befallen, war aber bereits 55 Minuten nach der Vergiftung ganz munter, soff Milch und putzte sich mit den Pfoten.

Es wurde gefunden:

Vor der Vergiftung

	Harmmenge in Cubc.	gepaarte Schwefelsäuren.	
Am 1. Tage.	240	0,032	} 0,030 gr. im Mittel.
Am 2. Tage.	180	0,028	

Nach der Vergiftung in den ersten 24 Stunden:

Harmmenge	gepaarte Schwefels.
205	0,1001.

Die Phenolisirung des Thieres hatte also eine Mehrausscheidung von:

0,0701 Grm. gepaarter H_2SO_4

zur Folge, welche Menge auf die gebildete Phenolschwefelsäure zu beziehen ist; 26,7% des eingegebenen Phenols wurden hiernach in Form von gepaarter Schwefelsäure ausgeschieden, so dass für das gesuchte Verhältniss der Werth:

1,4

erhalten wurde.

Das Kaninchen bildet also in der That nicht unerheblich mehr gepaarter Schwefelsäure als der Frosch.

Für diejenige Menge des eingegebenen Phenols, welche nicht als Phenolschwefelsäure ausgeschieden wird, muss man nach Salkowski (l. c.) eine Elimination durch anderweitige Prozesse annehmen. Dass in der That die in Thierkörper einmal gebildete Phenolschwefelsäure nicht etwa wieder einer Zersetzung unterliege, sondern in der Hauptmenge wirklich ausgeschieden werde, lehrt folgender Versuch.

Dem letzterwähnten Kaninchen wurden 4 Tage nach der Phenolgabe, also zu einer Zeit, wo jede Wirkung des Phenols längst verschwunden war, 0,591 Grm. phenolschwefelsaures Kalium (0,262 Grm. Phenol) per os beigebracht. Der Harn der nächsten 24 Stunden (160 Cem.) enthielt 0,226 Grm. H_2SO_4 in gepaarter Form, also 0,196 Grm. mehr als im normalen Zustande. Es entspricht dies einer Phenolmenge von 0,188 Grm., so dass also 72% der eingegebenen Menge als Phenolschwefelsäure wieder erhalten worden. Mit Rücksicht auf die unvermeidlichen Fehlerquellen rechtfertigt dies Ergebniss die obige Behauptung.

§ 8. Natriumsulfat als Gegengift bei Phenolvergiftung der Frösche.

Der geringeren Intensität des Stoffwechsels der Frösche ist es wohl zuzuschreiben, dass das Natriumsulfat bei diesen Thieren keine sehr deutlich ausgesprochene antidotische Wirkung gegen Phenolvergiftung ausübt. Zwar traten die Vergiftungserscheinungen in einer ziemlichen Anzahl von Fällen milder und langsamer auf bei Zusatz von Natriumsulfat zum Aufenthaltswasser, oder wenn Natriumsulfatlösung subcutan injicirt worden war; aber keineswegs konnte

dieses als Regel gelten. Auch bildeten 500 Grm. Frösche in einem Liter Wasser, dem 80 Milligrm. Phenol und 200 Milligramm Natriumsulfat beigelegt waren nicht mehr gepaarter Schwefelsäure, als 500 Grm. Frösche unter gleichen Umständen ohne Natriumsulfat gebildet hatten.

§ 9. Ueber die Zuckungscurven von Nervemuskelpräparaten phenol- und indolvergifteter Frösche werde ich an einem anderen Orte Ausführlicheres bringen. Hier sei nur soviel bemerkt, dass unter gewissen Umständen der Vergiftung die Maximalzuckung sowohl, als auch die Zuckungsdauer abnorm vergrößert erscheinen.

Berlin im Juli 1878.

Nachtrag zu der vorläufigen Mittheilung über Talgdrüsen der Vögel.

von **D. de Jonge** aus Köln.

In einer Mittheilung im letzten Hefte dieser Zeitschrift erwähnte ich eine Substanz, die sich beim Verseifen des Aetherextracts des Bürzeldrüsensecrets mit alkoholischer Kalilauge bildet und welche die Reactionen des Cholesterin nicht zeigt. Dieselbe hat sich bei genauerer Untersuchung unzweifelhaft als **Cetylalkohol** erwiesen. Ein ausführlicherer Bericht wird in einiger Zeit erfolgen.