

Weitere Beiträge über das Verhalten des Phenols im Thierkörper.

Von **D. de Jonge** aus Köln.

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

(Der Redaction zugegangen am 13. März.)

1) Acidität; Schwefelsäureausscheidung nach Eingabe von Phenol.

Durch E. Baumann wurde festgestellt, dass ein grosser Theil des im thierischen Organismus gebildeten oder in denselben eingeführten Phenols an Schwefelsäure gepaart ausgeschieden wird. Die zu dieser Synthese verwendete Schwefelsäure verliert bei diesem Prozesse die Hälfte ihrer Acidität d. h. die gepaarte Schwefelsäure $C_6H_5-O-SO_2-OH$ vermag nur halb so viel Alkali zu binden als die freie Schwefelsäure

$SO_2 \begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown OH \end{matrix}$. Es fragt sich daher, ob die durch Einführung von Phenol in den Organismus bedingte vermehrte Bildung gepaarter Schwefelsäuren eine Veränderung in der Acidität des Harns hervorruft und weiterhin, ob dadurch die Menge der ausgeschiedenen Schwefelsäure gesteigert wird.

Um dies festzustellen wurde ein Kaninchen nach längerem Hungern täglich mit der gleichen Menge Milch gefüttert, der Harn sorgfältig gesammelt und untersucht; er reagierte stets nach mehrtägiger Milchfütterung sauer; die Prüfung mit sehr empfindlichem Lackmuspapier ergab, dass zur Neutralisirung von 100 Cm. Harn einmal 1.25 Cm. normaler Natronlauge, ein anderes Mal 1.5 Cm. derselben erforderlich waren, nach Eingabe von 2 Gramm Phenol, welche in Dosen von 0.4 Gr. während 48 Stunden in der Milch mittelst der Schlundsonde eingegeben wurden, aber 1.66 Cm., so dass eine Abnahme der Acidität sicherlich durch dasselbe nicht bedingt wird, vielleicht sogar eine geringe Zunahme derselben.

Um die Verhältnisse der Schwefelsäureausscheidung zu constatiren, wurde der während 48 Stunden ausgeschiedene Harn gesammelt und aus 50 Cm. desselben sowohl die Schwefelsäure der Sulfate als die der gepaarten Verbindungen nach der von Baumann angegebenen Methode bestimmt. Die Fütterung bestand in 300 Cm. Milch. Es ergab sich:

1. und 2. Tag. 250 Cm. Harn $s = 1.013$.

Ba SO ₄ aus Sulfaten	0.395 Gr.,
aus gepaarten Verb.	0.115 Gr.
	<hr/>
	0.510 Gr.

3. und 4. Tag. 234 Cm. Harn $s = 1.014$.

Ba SO ₄ aus Sulfaten	0.381 Gr.,
aus gepaarten Verb.	0.128 Gr.
	<hr/>
	0.509 Gr.

5. und 6. Tag. 273 Cm. Harn $s = 1.011$.

Ba SO ₄ aus Sulfaten	0.420 Gr.,
aus gepaarten Verb.	0.133 Gr.
	<hr/>
	0.553 Gr.

7. und 8. Tag. 270 Cm. Harn $s = 1.019$.

2 Gramm Phenol mit der Milch durch die Schlundsonde eingeführt (8 Cm. 5% Lösung pro dosi).

Ba SO ₄ aus Sulfaten	0.065 Gr.,
aus gepaarten Verb.	0.456 Gr.
	<hr/>
	0.521 Gr.

In Uebereinstimmung mit diesen Ergebnissen war eine zweite Reihe von Versuchen. Ein Kaninchen erhielt 6 Tage hindurch 150 Cm. Milch, am 7. Tage 1.2 Gr. Phenol als 5% Lösung in 3 Dosen mit demselben Quantum Milch. In den 6 ersten Tagen lieferte es 763 Cm. Harn (127 Cm. pro die) $s = 1.015$. Die Menge Ba SO₄ betrug

in Sulfaten	2.746 Gr.
in gepaarten Verb.	0.338 Gr.
	<hr/>
	3.084 Gr.

also pro die

in Sulfaten	0.4576 Gr.
in gepaarten Verb.	0.0563 Gr.
	<hr/>
	0.5139 Gr.

Am 7. Tage lieferte es 130 Cm. Harn $s = 1.021$. Die Menge $BaSO_4$ betrug

in Sulfaten	0.136 Gr.
in gepaarten Verb.	0.383 Gr.
	<hr/>
	0.519 Gr.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass die durch Einführung grösserer Mengen von Phenol bedingte vermehrte Bildung gepaarter Verbindungen keinerlei Einfluss auf die Menge der ausgeschiedenen Schwefelsäure beim Kaninchen hat.

Da das Gewicht der Kaninchen während der Dauer der Versuche nahezu constant blieb, so ergibt sich ferner, dass die Phenolintoxication ohne wesentlichen Einfluss auf den Eiweisszerfall ist. Dieses letzte Ergebniss stimmt vollständig überein mit Resultaten von Tauber¹⁾, zu denen er auf einem anderen Wege gelangte.

Auch beim Hund bewirkt vermehrte Phenol-Aufnahme keine Veränderung in der Ausscheidung der Schwefelsäure; dies geht aus von Schaffer²⁾ zu anderen Zwecken angestellten Versuchen hervor, deren Ergebniss des Vergleichs halber hier erwähnt sei. Ein gleichmässig ernährter Hund lieferte:

1. Tag: Harnmenge 340 Cm. H_2SO_4 aus Salzen	1.1935 Gr.
aus gepaart. Verb.	0.0775 Gr.
	<hr/>
	1.2710 Gr.

2. Tag: Eingabe von 0.1511 Gr. Phenol.

Harnmenge 590 Cm. H_2SO_4 aus Salzen	1.0377 Gr.
aus gepaart. Verb.	0.2298 Gr.
	<hr/>
	1.2675 Gr.

¹⁾ Zeitschrift für phys. Chemie, II. p. 368.

²⁾ F. Schaffer: Ueber die Ausscheidung des dem Thierkörper zugeführten Phenols. Journal f. pract. Chemie 1878 p. 282 ff.

3. Tag: Harnmenge 375 Cm. H_2SO_4 aus Salzen 0.9495 Gr.
 aus gepaart. Verb. 0.0964 Gr.
 | 1.0459 Gr.

Also auch hier fast vollständige Uebereinstimmung.

Bemerkenswerth ist übrigens, dass es beim Kaninchen nie gelang, die Sulfate im Harn durch Einführung von Phenol gänzlich zum Verschwinden zu bringen und vollständig in gepaarte Verbindungen zu verwandeln, wie dies E. Baumann bei anderen Thieren und namentlich beim Menschen beobachtete. Beim Kaninchen würde dazu eine grössere Menge Phenol erforderlich sein, als das Thier aufnehmen kann, ohne zu Grunde zu gehen.

Endlich wurde bei Einführung grösserer Mengen Phenol in den Magen stets eine beträchtliche Abnahme des sonst reichlich im Harn vorhandenen Indicans beobachtet, was sich wohl durch die Fähigkeit des Phenols, die Fäulnissprozesse zu verhindern und dadurch die Bildung von Indol im Darm zu hemmen, erklären lässt.

2) Phenol- und Parakresol-Ausscheidung beim Menschen.

Es ist mit Sicherheit festgestellt, dass das Phenol als ein Product der Fäulniss im Darne des Menschen gebildet wird und — u. a. von Salkowski¹⁾ und Brieger²⁾ — darauf hingewiesen worden, dass bei gewissen krankhaften Zuständen eine vermehrte Phenolbildung stattfindet. Die Ausscheidung des Phenols im Harne gibt aber kein directes Mass ab für die Bildung desselben im Darne, denn es ist hinlänglich dargethan, dass nicht alles eingeführte Phenol im Harne an Schwefelsäure gepaart wieder erscheint. Soll daher der Phenolgehalt des Harns diagnostisch verwerthet werden, so muss vor allem das Verhältniss des gebildeten zum ausgeschiedenen Phenol genau eruiert werden. Für den Hund ist dies von Tauber³⁾ und Schaffer, geschehen; doch lassen die bei

¹⁾ Ber. d. chem. Gesellschaft 9. pag. 1595.

²⁾ Zeitschr. f. phys. Chemie II. p. 266.

³⁾ l. c. ⁴⁾ l. c.

diesem Thiere gewonnenen Resultate keinen Schluss auf den Menschen zu, wie schon aus der einen Thatsache hervorgeht, dass das Phenol normaler Weise beim Menschen stets vorhanden ist, beim Hunde dagegen in der Regel fehlt; ja nach Eingabe von 60 Mg. Phenol fand Tauber nur Spuren im Harn des Hundes wieder. Um die Verhältnisse beim Menschen festzustellen, stellte ich daher Versuche an mir selber an. Ich nahm, nachdem ich stets mehrere Tage vorher den in 24 Stunden ausgeschiedenen Urin gesammelt und auf seinen Phenolgehalt geprüft, geringe Mengen einer 1‰ Phenollösung und bestimmte die Zunahme in der Phenolausscheidung. Selbstverständlich achtete ich auf eine möglichst gleichmässige Nahrung und Lebensweise während der Dauer einer Versuchsreihe: doch zeigten sich geringe Schwankungen in der Phenolausscheidung. Das Phenol wurde in der bekannten Weise in dem Destillat des mit Salzsäure erhitzten Urins als Tribromphenol bestimmt. Es ergab sich:

Erste Reihe.

1. Tag: 1550 Cm. Harn. Unwägbar Mengen $C_6H_3Br_3O$.
2. Tag: 1350 Cm. Harn. Unwägbar Mengen $C_6H_3Br_3O$.
3. Tag: 0.020 Gr. Phenol eingenommen
1500 Cm. Harn 0.0365 Gr. $C_6H_3Br_3O = 0.0108$ Gr. Phenol.

Zweite Reihe.

1. Tag: 950 Cm. Harn 0,0315 $C_6H_3Br_3O = 0.0087$ Gr. Phenol.
2. Tag: 1260 Cm. Harn 0.0195 $C_6H_3Br_3O = 0.0056$ Gr. Phenol.
3. Tag: 0.040 Gr. Phenol eingenommen
1400 Cm. Harn 0.0550 $C_6H_3Br_3O = 0.0156$ Gr. Phenol.

Dritte Reihe.

1. Tag: 1420 Cm. Harn 0.0205 Gr. $C_6H_3Br_3O = 0.0058$ Gr. Phenol.
2. Tag: 1310 Cm. Harn 0.0285 Gr. $C_6H_3Br_3O = 0.0081$ Gr. Phenol.
3. Tag: 0.040 Gr. Phenol eingenommen
1780 Cm. Harn 0.0535 Gr. $C_6H_3Br_3O = 0.0152$ Gr. Phenol.
4. Tag: 1570 Cm. Harn 0.0285 Gr. $C_6H_3Br_3O = 0.0081$ Gr. Phenol.

Die erste Reihe zeigt, dass schon bei sehr geringen Dosen Phenol eine deutliche Mehrausscheidung auftritt, die zweite und dritte, dass ca. 20% der aufgenommenen geringen Menge im Harn sich nachweisen liess. Findet sich also im Harne keine Vermehrung des Phenolgehaltes, so lässt sich mit Sicherheit schliessen, dass auch im Darne keine erheblich vermehrte Bildung stattfindet. Doch muss bemerkt werden, dass geringe Mengen Phenol sich dem Nachweis im unmittelbar nachher ausgeschiedenen Harne entziehen; nach Einnahme von 1, 2 etc. bis 10 Mgr. Phenol wurde keine Spur im Harne entdeckt.

Nun hat aber E. Baumann im Verein mit Brieger neuerdings gefunden, dass bei der Darmfäulniss neben Phenol beträchtliche Mengen Parakresol gebildet werden, das im Harne als gepaarte Verbindung erscheint und im Destillat desselben ebenfalls durch Bromwasser gefällt wird. Da es daher keinem Zweifel unterliegen kann, dass auch im menschlichen Darm reichliche Mengen desselben in den beobachteten pathologischen Fällen auftreten können, so war es von Interesse, auch das Verhalten dieser Substanz zu prüfen, d. h. die kleinste Menge zu ermitteln, welche, in den Körper eingeführt, im Harne wahrgenommen werden kann.

Es ergab sich:

Erste Reihe.

1. Tag: 1300 Ccm. Harn 0.008 Gr. Tribromphenol.
2. Tag: 1200 Ccm. Harn 0.0125 Gr. Tribromphenol.
3. Tag: 20 Mgr. Parakresol als 1‰ Lösung genommen.
1860 Ccm. Harn ¹⁾ 0.012 Gr. Bromfällung.
4. Tag: 2050 Ccm. Harn ¹⁾ 0.0115 Gr. Tribromphenol.

Zweite Reihe.

1. Tag: 1580 Ccm. Harn unwägbare Mengen Tribromphenol.
2. Tag: 1500 Ccm. Harn unwägbare Mengen Tribromphenol.
3. Tag: 20 Mgr. Parakresol als 1‰ Lösung genommen.
1670 Ccm. Harn unwägbare Mengen Bromniederschlag.
4. Tag: 2100 Ccm. Harn ¹⁾ unwägbare Mengen Tribromphenol.

¹⁾ Die grössere Harnmenge ist durch reichlichere Flüssigkeitsaufnahme zu erklären.

Im Gegensatz zum Phenol kommt demnach eine Aufnahme von 20 Mgr. Parakresol nicht nachweislich zum Vorschein. Bei der Aufnahme von 40 Mgr. wurde einmal eine gehörig vermehrte Ausscheidung constatirt, das andere Mal ergab sich:

1. Tag: 1650 Cm. Harn unwägbare Mengen Tribromphenol,
2. Tag: 1870 Cm. Harn 0.006 Gr. Bromniederschlag.

Hier hat demnach ebenfalls eine geringe Vermehrung in der Ausscheidung stattgefunden. Die Thatsache, dass im menschlichen Organismus grössere Mengen Parakresol als Phenol eine Veränderung erleiden, dürfte darin ihre Erklärung finden, dass das Parakresol durch seine Methylgruppe für Oxydationsprozesse zugänglicher ist als das Phenol. Immerhin ist aber festgestellt, dass eine etwas beträchtliche Bildung von Parakresol ebenfalls durch den Harn zu erkennen ist.

3) Ausscheidung des Brenzcatechins.

Durch die eben angeführten Resultate liegt die Frage sehr nahe, in welcher Weise die Menge Phenol und Parakresol, die nicht zur Ausscheidung gelangt, im Organismus verändert wird. Sie ist von Salkowski¹⁾, Tauber²⁾ und anderen dahin beantwortet worden, dass das übrige Phenol eine energische Oxydation erleidet, als deren Producte Kohlensäure und vielleicht Oxalsäure erscheinen sollen. Wenn nun auch die Unmöglichkeit einer derartigen Oxydation nicht dargethan werden kann, so findet sie doch nicht in dem Umfange statt, als die genannten Autoren eine solche annehmen. Zunächst sind von Baumann neben der Phenolschwefelsäure im Carbolharne eine Reihe anderer Substanzen zum Theil in beträchtlicher Menge gefunden worden, die als Umwandlungsproducte des Phenols angesehen werden müssen, nämlich: eine in Aether lösliche Säure, ein Chromogen, eine die Polarisationsebene links drehende Substanz, endlich Hydrochinon³⁾ als Aetherschwefelsäure. In Uebereinstimmung damit hat Schaffer⁴⁾ nachgewiesen, dass nach Phenol-

¹⁾ Pflüger's Archiv V. 351.

²⁾ Tauber. Zeitschr. f. phys. Chemie II. 366.

³⁾ Baumann u. Preusse, diese Zeitschr. Bd. 3, S. 156.

⁴⁾ l. c.

fütterung beim Hunde ein bedeutend grösserer Ueberschuss an gepaarter Schwefelsäure im Harne sich findet, als dem ausgeschiedenen Phenol entsprechen würde, sich also neben der Phenolschwefelsäure noch andere gepaarte Schwefelsäuren bilden müssen. Ja dieser Ueberschuss ist so gross, dass er nicht gedeckt werden würde, wenn alles Phenol in gepaarte Verbindungen mit einem Schwefelsäureradicale umgewandelt würde, so dass mit Sicherheit auf Bildung gepaarter Schwefelsäuren mit mehreren Schwefelsäureradicalen geschlossen werden kann.

Sollte wirklich das Phenol eine Oxydation in der angegebenen Weise erleiden, um wieviel eher müsste sie dann bei dem leicht oxydirbaren Brenzcatechin eintreffen. Es ist indess schon von Baumann und Herter dargethan worden, dass diese Substanz zum Theil wenigstens unverändert den Organismus verlässt; quantitative Bestimmungen fehlen dagegen zur Zeit gänzlich. Ein Versuch, dieselben auszuführen, gelang nicht, da keine Methode zur quantitativen Bestimmung des Brenzcatechins im Harn ausfindig gemacht werden konnte; denn es war nicht möglich, durch Reduction von Fehling'scher Lösung oder einer ammoniakalischen Silberlösung die Menge des Brenzcatechins zu finden, weil die Reductionsproducte unvollkommen abgeschieden wurden. So war es nur möglich, die Minimaldase Brenzcatechin zu bestimmen, die sich im Harne als solches wieder nachweisen lässt. Da im menschlichen Harne stets geringe Mengen Brenzcatechin vorkommen, mussten diese Versuche am Kaninchen angestellt werden, dessen Harn bei Milchfütterung absolut kein Brenzcatechin enthält. Zur Prüfung auf dasselbe wird der Harn eine Stunde auf dem Wasserbade mit Salzsäure gekocht, nach dem Erkalten mit Aether extrahirt, der Extract nach dem Verdunsten des Aethers in Wasser gelöst, filtrirt, das sauer reagirende Filtrat durch Natriumcarbonat schwach alkalisch gemacht, mit Aether geschüttelt, der Aetherextract nach dem Abdunsten des Aethers auf Brenzcatechin mittelst Eisenchlorid geprüft, das grün und nach Zusatz von Ammoniumcarbonat violett gefärbt wird. Nach Eingabe von 1, 2 und 3 Mgr.

Brenzcatechin konnte dasselbe im Harn nicht nachgewiesen werden, dagegen zeigte sich schon bei Eingabe von 4 und 5 Mgr. eine deutliche Reaction, bei Eingabe von 10 Mgr. fiel sie weit intensiver aus. Es geht daraus hervor, dass der Organismus des Kaninchens 4 Mgr. Brenzcatechin nicht vollständig verschwinden lässt und dass somit die leicht oxydirbarsten aromatischen Verbindungen schon in sehr geringen Mengen sich den Oxydationsprozessen im Thierkörper in eigenthümlicher Weise entziehen können.