

Ueber den Ort der Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser.

Von W. Salomon.

Assistenzarzt im städtischen Barackenlazareth Moabit.

(Aus dem chem. Laboratorium des patholog. Instituts zu Berlin).

(Der Redaction zugegangen am 5. August 1879).

Schmiedeberg und Bunge haben bekanntlich vor etwa zwei Jahren durch Versuche an Hunden nachgewiesen,¹⁾ dass die Bildung der Hippursäure aus Benzoessäure und Glycocoll in den Nieren erfolgt. Dieser Nachweis ist geführt: 1) Durch das Ausbleiben der Hippursäurebildung bei nephrotomirten Thieren, 2) durch das Zusammentreten von benzoesaurem Natron und Glycocoll zu hippursaurem Salz, wenn man beide Substanzen, in frischem defibrinirtem Blut gelöst, ausserhalb des Körpers in zweckentsprechender Weise durch die Nieren leitet. Beim Frosch fanden Bunge und Schmiedeberg allerdings die Hippursäurebildung nach Exstirpation der Nieren nicht ganz aufgehoben: sie sind geneigt, in diesem Falle eine vicariirende Thätigkeit der sehr entwickelten Hautdrüsen anzunehmen.

Auf Pflanzenfresser haben Bunge und Schmiedeberg ihre Versuche nicht ausgedehnt, doch hat die vorliegende Frage offenbar gerade für diese Thiere ein ganz besonderes Interesse. Für das Kaninchen haben schon früher Meissner und Shepard die Bildung der Hippursäure in die Niere²⁾ verlegt, doch haben sie andererseits auch angegeben, dass auch nach Ausschaltung der Niere sich Hippursäure im Blut findet, wenn man dem Thier Benzoessäure einspritzt.³⁾ Meissner und Shepard schliessen aus diesem

¹⁾ Arch. f. experim. Pathol. VI., S. 233.

²⁾ Meissner u. Shepard. Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure, etc., S. 21.

³⁾ Ebendasselbst S. 39.

letzteren Factum aber nicht, dass sich auch in der Norm die Hippursäure anderswo als in den Nieren bildet, sondern sie sind der Ansicht, «dass durch den urämischen Zustand im Blut abnorme Bedingungen gesetzt werden, vermöge deren abnorme chemische Vorgänge, darunter Prozesse, die sonst erst in den Nieren stattfinden, schon im Blute eintreten können.»

Auf Veranlassung von Herrn Professor E. Salkowski habe ich Versuche über diesen Gegenstand an Kaninchen angestellt. Die Versuche sind von vornherein darauf gerichtet gewesen, die Frage zu entscheiden «ob sich bei Kaninchen, denen vorher die Nieren extirpirt sind, Hippursäure im Blut und in den Geweben findet, nachdem man ihnen Benzoesäure und Glycocoll in den Magen gebracht hat.»

Es war dabei zunächst die Vorfrage zu erledigen, ob sich im Blut und in den Geweben des normalen Thieres Hippursäure nachweisen lässt. Es wurde zu dem Zweck Blut und Organe von 3 gesunden, mit Kartoffeln gefütterten Kaninchen — diese Fütterung wurde gewählt, weil sie einen äusserst hippursäurearmen oder selbst -freien Harn gibt¹⁾ — auf Benzoesäure und Hippursäure untersucht. Meistens wurde ein grosser Theil der Musculatur, die Leber und die Nieren in Arbeit genommen, letztere auch von sämtlichen nephrotomirten Thieren. Deutlich nachweisbare Mengen von Benzoesäure oder Hippursäure wurden nie erhalten, Spuren mögen indessen wohl vorhanden gewesen sein; die Rückstände rochen beim Erhitzen aromatisch und gaben auch die Lücke'sche Nitrobenzolreaction. Jedenfalls aber kamen diese Spuren für die Untersuchung nicht in Betracht.

Ich führe nun kurz die einzelnen Versuche an, indem ich dabei bemerke, dass die Methoden die von Bunge und Schmiedeberg angewendeten sind, von denen abzuweichen sich keine Veranlassung ergab. Von der erhaltenen und gewogenen Hippursäure wurde regelmässig der Schmelzpunkt festgestellt, als das wichtigste Kriterium der Identität und Rein-

¹⁾ Vgl. diese Zeitschr. I. S. 25.

heit bei kleinen Substanzmengen. Natürlich wird die Identität der Substanz nicht zweifelhaft, wenn der Schmelzpunkt einige Grade tiefer liegt. Dies kann durch geringe Verunreinigungen bewirkt werden, die sich bei den kleinen Substanzmengen nicht immer vollständig beseitigen lassen.

Versuch I.

Nierenexstirpation am 29. Mai 1878 10 Uhr. Um 1 $\frac{1}{2}$ Uhr und 30. Mai, 11 Uhr je 1 gr. Benzoesäure als Natronsalz in den Magen. Getödtet am 30. Mai, 5 Uhr.

| | | | |
|---------------------|-------------------------|--------|-------------------|
| 210 gr. Musk. lief. | 0,018 gr. Hipp., Schmp. | 182,5° | Spur von Benzoes. |
| 50 » Leber » | 0,007 » | 182° | — |
| 70 Cc. Blut » | 0,0295 ¹⁾ » | 182° | — |

Versuch II.

Körpergewicht 1150 gr. Nierenexstirpation am 8. Mai, 12 Uhr, in der Nacht zum 9. gestorben. Die Menge der eingebrachten Benzoesäure ist nicht notirt. Verarbeitet werden 297 gr. Muskeln, 53 gr. Leber, 12 gr. Nieren. In Muskeln und Leber finden sich Spuren von Hippursäure, in den exstirpirten Nieren nichts.

Versuch III.

Körpergewicht 2070 gr. Nierenexstirpation am 19. Juni 1878, 11 $\frac{1}{2}$ Uhr. Die Nieren enthalten keine Hippursäure. Injection von 1 gr. Benzoesäure (stets als Natronsalz) und 0,6 Glycocoll um 4 Uhr und am 20. Juni 10 $\frac{1}{2}$ Uhr. Um 4 Uhr todt gefunden. Es gelang nur 8—10 Cc. Blut zu erhalten, doch lieferte selbst diese kleine Quantität 1 $\frac{1}{2}$ centimeterlange Krystalle vom Schmelzpunkt 181°, ausserdem grosse Harnstoffkrystalle. Aus 447 gr. Muskeln erhalten 0,086 Hippursäure, dabei jedoch erheblicher Verlust, Schmelzpunkt 187,5°; aus 46 gr. Leber nur geringe Menge, Schmelzpunkt 184,5°.

Versuch IV.

Körpergewicht 2070 gr. Nierenexstirpation am 28. Juni 1878, 1 Uhr. Injection von 1 gr. Benzoesäure und 0,6 Glycocoll in den Magen um 2 $\frac{1}{2}$ Uhr. 8 Uhr Abends ge-

¹⁾ Verlust bei der Verarbeitung.

tödtet. 427 gr. Muskeln liefern 0,015 Hippursäure, Schmelzpunkt 187°, die Leber 0,005, Schmelzpunkt 186°.

Versuch V.

Körpergewicht 1560 gr. Nierenexstirpation den 10/7 12¹/₂ Uhr. Injection von 1 gr. Benzoesäure und 0,6 Glycocoll um 1³/₄ Uhr und am 11/7 1 Uhr. Am 12/7 10¹/₂ Uhr getödtet.

| | | | |
|--------------------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| 311 gr. Musk. geb. | 0,190 Hipp. Schmp. | 180° ¹⁾ | geringe Menge Benzoes. |
| 39 » Leber » | 0,016 » | 185° | keine Benzoesäure. |
| 55 Cc. Blut » | 0,038 ²⁾ » | 186° | » » |

Versuch VI.

Nierenexstirpation den 6/7 1878, 12 Uhr. Injection von 1 gr. Benzoesäure und 0,6 Glycocoll am 6/7 1 Uhr und 7 Uhr; am 7/7 12 Uhr, im Ganzen also 3,0 Benzoesäure und 1,8 Glycocoll. Am 7/7 4¹/₂ Uhr todt gefunden. Aus dem Verdampfungsrückstand des alkoholischen Auszuges von 440 gr. Muskeln scheidet sich bei Salzsäurezusatz direct Hippursäure aus. Gewicht nach der Reinigung **0,265** gr., Schmelzpunkt 185°, mässige Menge Benzoesäure. In der Leber geringe Mengen in schön ausgebildeten Nadeln, nicht gewogen.

Versuch VII.

Körpergewicht 1970 gr. Nierenexstirpation den 15/7 11 Uhr. Injection von 1,0 gr. Benzoesäure und 0,8 Glycocoll um 12¹/₂ Uhr und Abends 7 Uhr; ebenso am 16/7 10¹/₂ Uhr Vormittags. 2 Uhr getödtet.

| | |
|-------------------------|-------------------------|
| 440 gr. Muskelfl. geben | 0,172 gr. Hippursäure. |
| 42 gr. Leber » | 0,019 » » |
| 50 Cc. Blut » | 0,031 ³⁾ » » |

In der Mehrzahl der Versuche wurde auch der Darminhalt auf Hippursäure und Benzoesäure untersucht, jedoch nie mehr, wie unwägbar Spuren gefunden.

Berechnet man die in den einzelnen Versuchen gefundenen Hippursäuremengen, soweit sie gewogen sind, auf 1000 Th. frischer Substanz, so ergibt sich Folgendes:

¹⁾ Beginn des Schmelzens.

²⁾ Verlust bei der Verarbeitung.

³⁾ Starker Verlust.

1000 gr. Muskeln gaben: 0,086 (I), 0,19 (III) 0,033 (IV) 0,58 (V), 0,60 (VI), 0,39 (VII) gr. Hippursäure. Im Ganzen wurden verarbeitet 2275 gr. Muskeln und daraus erhalten 0,744 gr. Hippursäure, also 0,33 p. M. frische Substanz oder ungefähr 1,4 p. M. der trockenen Substanz. Es ist nun sehr bemerkenswerth, dass die ersten drei Versuche ausserordentlich viel niedrigere Werthe gegeben haben, wie die drei letzteren; jedenfalls kann unter günstigen Umständen die Hippursäuremenge das Mittel erheblich übersteigen.

1000 gr. Leber geben 0,14 (I), 0,41 (V), 0,45 gr. im Mittel also 0,33 p. M.¹⁾

Für das Blut führe ich die Rechnung nicht aus, weil bei 2 Gewichtsangaben unter den drei vorhandenen Verluste notirt sind.

Es ergibt sich also unter 7 Versuchen kein einziger negativer; in dem Versuch II sind allerdings nur Spuren notirt, doch hatte dieses Thier nur sehr kurze Zeit gelebt; in einigen Versuchen ist die Menge der gefundenen Hippursäure verhältnissmässig sehr erheblich und es geht somit soviel mit aller Bestimmtheit aus denselben hervor: «im Körper des Pflanzenfressers können Benzoessäure und Glycoll ohne Vermittlung der Niere zu Hippursäure zusammentreten.» Die Mengen von Hippursäure, die sich nach der Nephrotomie noch bilden, sind so erheblich, dass man gewiss alles Recht hat, anzunehmen, dass auch in der Norm wenigstens ein Theil der Hippursäure nicht in den Nieren entsteht, sondern in anderen Geweben. Die Hypothese von Meissner und Shepard dass dieser Vorgang nur stattfinde unter dem Einfluss des urämischen Zustandes ist doch ohne rechten Boden. Damit ist ein neuer wichtiger Unterschied in dem Chemismus der Fleischfresser und Pflanzenfresser festgestellt. Aufschluss darüber zu geben, in welchem Umfang die Körpergewebe ausser der Niere, an der Hippursäurebildung betheiligt sind, scheinen Versuche mit Ureterenunterbindung geeignet. Findet man danach nicht mehr

¹⁾ Auf die Uebereinstimmung mit den Muskeln ist natürlich kein Werth zu legen, sie ist nur eine zufällige.

Hippursäure in den Geweben, wie nach der Nephrotomie, so kann man schliessen, dass die Niere überhaupt nicht in hervorragendem Grade an der Hippursäurebildung betheiligt ist, Durchströmungsversuche an Kaninchennieren müssten diesen Schluss prüfen. Aus Mangel an Zeit habe ich nur zwei Versuche mit Ureterenunterbindung anstellen können.

In beiden war die Menge der erhaltenen Hippursäure auffallend gering. Das erste Kaninchen hatte nur 1,0 gr. Benzoessäure erhalten und war nach 23 Stunden getödtet. 500 gr. Muskeln gaben nur mikroskopische Mengen Hippursäure, 57,2 gr. Leber auch nur 0,008 gr. Auch in den Nieren (15,8 gr.) konnte nur sehr wenig Hippursäure nachgewiesen werden. Das zweite Kaninchen (1720 gr. Körpergewicht) erhielt 1,0 Benzoessäure und 0,6 Glycocoll und wurde nach 24 Stunden getödtet. 25 Cc. Blut geben 0,010 gr. Hippursäure, Schmelzpunkt 187°. 259 gr. Fleisch geben 0,0573 gr. Hippursäure, Schmelzpunkt 187°. Die Leber (41 gr.) gab 0,005 Hippursäure, Schmelzpunkt 186°. In der Bauchhöhle befanden sich etwa 25 Cc. eines blutigen Transudates. Dasselbe lieferte 0,013 gr. Hippursäure, Schmelzpunkt 187°.

Die Quantitäten der nach Ureterenunterbindung erhaltenen Hippursäure sind jedenfalls auffallend gering.

Wenn wir nun fragen, in welchen Organen des Pflanzenfressers — die Betheiligung der Niere offen gelassen — die Bildung der Hippursäure aus Benzoessäure und Glycocoll erfolgt, so liegt es am nächsten an die Leber zu denken, in welche Kühne und Hallwachs¹⁾ die Bildung dieser Säure überhaupt verlegt haben. Andererseits muss man bei dem hohen Gehalt der Muskeln auch an diese denken. Hierüber sollten Durchströmungsversuche näheren Aufschluss geben; dieselben hatten an Leber und Muskeln bisher negative Resultate, doch verliefen sie nicht so vorwurfsfrei, dass man dieselben für beweisend ansehen kann.

¹⁾ Kühne's Lehrb. der physiol. Chem., S. 92.