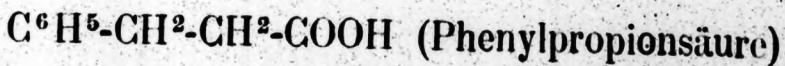


# Ueber die Ausscheidung der Hippursäure und Benzoësäure während des Fiebers.

Von **Th. Weyl** und **B. von Anrep**.

(Aus dem physiologischen Institute zu Erlangen.)  
(Der Redaktion zugegangen am 4. Februar.)

Wir verdanken den ausgezeichneten Arbeiten der Herren E. und H. Salkowski<sup>1)</sup> den Nachweis, dass bei der Pankreasfäulniss der Eiweissstoffe



entsteht, welche im Organismus in Hippursäure übergeht.

Aus diesen Beobachtungen schien zu folgen, dass die Ausscheidungsgrösse der Hippursäure bei Eiweissnahrung durch Zustände beeinflusst werden müsste, welche die Intensität der Darmfäulniss und den Zerfall der Gewebe zu steigern im Stande sind.

Wir haben mit Rücksicht auf diese Ueberlegungen untersucht, wie sich die Ausscheidung der Hippursäure im Fieber gestaltet. Es sind ja Thatsachen genug bekannt, welche darauf hinweisen, dass durch das Fieber oder — wenigstens — während des Fiebers die chemischen Prozesse im Organismus eine Steigerung erfahren.

Wir begannen mit der Bestimmung von Hippursäure und Benzoësäure im Harne<sup>2)</sup> fiebernder Menschen.

Die Harne wurden nach der Methode von Bunge und Schmiedeberg<sup>3)</sup> untersucht.

<sup>1)</sup> Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 1879; 653.

<sup>2)</sup> Für die gütige Ueberlassung derselben sind wir Herrn Prof. Dr. Leube, sowie Herrn Dr. Fleischer zu Dank verpflichtet.

<sup>3)</sup> Arch. f. exper. Pathologie, Bd. VI, (1876).

**Tabelle Nr. I.**  
Bestimmungen am Menschen.

| Nr. | Zeit. | Geschlecht. | Diagnose.  | Temperatur |       | Harn<br>in<br>Cc. | Specificsches<br>Gewicht. | Benzoö-<br>säure.                       | Hippursäure. | Hippurs.<br>als<br>Benzoös.<br>gewogen. | Bemerkungen.                    |
|-----|-------|-------------|--|------------|-------|-------------------|---------------------------|---|--------------|---|---------------------------------|
|     |       |             |  | Früh       | Abend |                   |                           |   |              |   |                                 |
| 1a  | 24.IX | weibl.      | Phthis. pulmon.                                      | 39.5       | 39.4  | 740               | 1018                      | nicht<br>bestimmt<br>aber<br>vorhanden. | 0.0102       | 0.007                                   |                                 |
| 1b  | 28.IX |             | Amyloid.   | 39.5       | 39.0  | 1170              | 1016                      |   | 0.046        | 0.0315                                  |                                 |
| 1c  | 29.IX |             | —  | 39.8       | 39.5  | 1430              | 1015                      |   | 0.0111       | 0.076                                   | freie Benzoösäure<br>vorhanden. |
| 2   | 24.X  | weibl.      | Neotyphus mit Ab-<br>scess in der Lun-<br>balgegend. | 37.9       | 40.1  | 970               | 1023                      | 0.023                                   | 0.060.       | 0.041                                   |                                 |
| 3   | 24.X  | weibl.      | Myelitis, Decubitus.                                 | 37.8       | 39.0  | 1380              | 1013                      | vorhanden.                              | 0.0832       | 0.057                                   |                                 |

Die Tabelle I zeigt, dass sich neben Hippursäure stets Benzoësäure im Harn fand.

Vielleicht war dieselbe aus der Hippursäure durch das dem Harn beigemengte Secret der Vagina entstanden. Allerdings kamen die Harn wenige Stunden nach der Entleerung zur Untersuchung. Die strenge Winterkälte musste ferner den Eintritt der Fermentation verzögern.

Eine Abhängigkeit der Hippursäure- und Benzoësäure-Ausfuhr von der Höhe des Fiebers lassen die erhaltenen Werthe nicht erkennen.

Da um die Zeit, in der wir unsere Versuche anstellten, ein grosser Theil der Patienten unseres Spitäles mit benzoësaurem Natrium behandelt wurde, hielten wir es für gerathen, die Lösung unserer Aufgabe durch das Experiment am Thiere zu versuchen.

Als Versuchsthiere dienten Kaninchen und Hunde. Beide befanden sich in Käfigen von bekannter Construction. Auf deren Sauberkeit wurde mit peinlichster Sorgfalt geachtet.

Ein Versuchstag lief von Mittags 12 Uhr bis zum Mittag des folgenden Tages. Alle Versuche wurden während der kältesten Wintermonate angestellt. Die Hunde waren dressirt ihren Harn 2—3 mal täglich in ein untergehaltenes Gefäss zu entleeren.

Wegen der Leichtigkeit, mit welcher sich die Hippursäure in Benzoesäure und Glycocoll spaltet, verzichteten wir darauf an Hündinnen zu experimentiren, denen der Harn mittelst Katheder hätte entleert werden müssen. Nach Ablauf eines jeden Versuchstages wurde der Harn sofort aufgekocht.

Als Fiebererreger benutzten wir gutartigen,<sup>1)</sup> mit etwas Wasser verdünnten Eiter aus der hiesigen chirurgischen Klinik.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> In einigen Fällen wurde etwas übelriechender Eiter injicirt. Dann starben die Thiere meist sehr schnell unter dem Bilde einer acuten Septhaemie. (Hund 2 und 3).

<sup>2)</sup> Für die Erlaubniss denselben benutzen zu dürfen sind wir Hrn. Prof. Dr. Heinecke, sowie seinen Assistenten, den Hrn. Dr. Schmidt und Dr. Koch zu vielem Dank verpflichtet.

Genauere Angaben über die Mengen des in jedem Falle injicirten Eiters können wir nicht machen. Wir benutzten allerdings zu allen Injectionen dieselbe Spritze. Sie fasste 1 Cc. Flüssigkeit. Aber die Menge des dem Eiter zugesetzten Wassers war je nach der Concentration des Eiters verschieden.

Wir injicirten meist unter die Rückenhaul. Das Fieber begann 1—2 Tage nach der ersten Injection. In einigen Fällen sahen wir im weiteren Verlauf des Fiebers profuse Diarrhöen auftreten.

Thiere mit diesen Symptomen haben wir für unsere Versuche nicht benutzt. Die Messung geschah stets mit demselben Thermometer, welches stets bis zur gleichen Marke in das Rectum eingeführt wurde.

Die Methode, nach welcher wir die Bestimmung von Benzoesäure und Hippursäure ausführten, war im Grossen und Ganzen die von Jaarsveld und Stokvis<sup>1)</sup> benutzte.

Der Harn wurde mit Soda alkalisch gemacht, bis zum Syrup auf dem Wasserbade abgedampft und nach dem Abkühlen mit Salzsäure bis zur deutlich sauren Reaction versetzt. Nach 24 Stunden wird die Masse mit Essigäther erschöpft.

Der Essigäther, welcher die Benzoesäure und Hippursäure enthielt, wird in geheizter Stube verdunstet. War dies geschehen, so extrahirten wir den Rückstand mit frisch destillirtem Petroleumäther<sup>2)</sup> bis dieser nichts mehr aufnahm.

Der Petroleumäther wird in gleicher Weise wie der Essigäther verdunstet.

<sup>1)</sup> Arch. f. experim. Pathologie X, 271 (1879). Die grossen Mengen von absolutem Alkohol, welche die Methode von Bunge und Schmiedeberg verlangt, überstieg die uns zu Gebote stehenden Mittel.

<sup>2)</sup> Wendet man nicht frisch destillirten Petroleumäther an, so erhält man leicht einen stark gefärbten Rückstand von unreiner Benzoesäure. — Wollten sich die ätherischen Schichten von den wässerigen nicht scharf trennen, so liess sich dies durch Zusatz von Kochsalz, wie es W. v. Schröder (Zeitschr. f. phys. Chemie III, 325) angibt, meist leicht erreichen.

Der erhaltene Rückstand wird mit Wasser gewaschen<sup>1)</sup> und über Schwefelsäure getrocknet. Sein Gewicht ergab die Menge der im Harn enthaltenen Benzoësäure.

Der nach Extraction mit Petroleumäther bleibende Rückstand wurde 20 Minuten mit einem Ueberschusse von concentrirter Natronlauge gekocht und dann von Neuem mit frisch destillirtem Petroleumäther erschöpft: Der nach Verdunstung des Aethers bleibende Rückstand wurde mit Wasser gewaschen, über Schwefelsäure getrocknet und gewogen. Hierdurch ermittelten wir die Menge der im Harn als Hippursäure erhaltenen Benzoësäure<sup>2)</sup>. Die Schmelzpunkte der isolirten Benzoësäure schwankten zwischen 115—121°.

Eine Controllbestimmung überzeugte uns, dass die Zuverlässigkeit der Methode für unsere Zwecke ausreichte. Wir fanden mit Hülfe derselben anstatt der verlangten 0,3070 gr. Hippursäure: 0,2195 gr. gebundene Benzoësäure = 0,3204 gr. Hippursäure = + 4,5%. Freie Benzoësäure = 0,0.

### A. Versuche an Kaninchen.

Tabelle Nr. II.

Kaninchen Nr. 4 ca. 1800 gr. Nahrung: Milch und Hafer ad libit.

| Nr. | Zeit,   | Temperatur. | Harn<br>in<br>Cc. | Benzoësäure | Hippursäure | Hippursäure<br>als<br>Benzoësäure<br>gewogen. | Bemerkungen. |
|-----|---------|-------------|-------------------|-------------|-------------|---|--------------|
| 1   | 1/2 XII | normal.     | 160               | 0.0085      | 0.0876      | 0.060   | normal.      |
|     | 2 3 »   |             | 220               |             |             |   |              |
| »   | 3/4 »   |             | 175               |             |             |   |              |
| 2   | 4/5 »   |             | 210               | 0.0115      | 0.0701      | 0.048   |              |
| »   | 5/6 »   |             | 250               |             |             |   |              |
| 3   | 6/7 »   |             | 150               |             |             |   |              |
| »   | 7/8 »   | 250         | —                 | —           | —           |   |              |

<sup>1)</sup> Zur Abscheidung von Harnstoff, Kochsalz etc.

<sup>2)</sup> In den folgenden Tabellen unter der Rubrik «Hippursäure als Benzoësäure gewogen.» Die Werthe für Hippursäure sind aus ihnen durch Multiplication mit 1,46 berechnet.

Das normale Thier schied also bei Fütterung mit Milch und Hafer stets Hippursäure und Benzoësäure aus. Allerdings erreichte der Werth der freien Benzoësäure<sup>1)</sup> niemals den Werth der als Hippursäure ausgeschiedenen Benzoësäure. Dasselbe Verhalten zeigt Kaninchen Nr. 2 (Tab IV) mit Ausnahme eines Tages (27/28). Bei Kaninchen Nr. 1 (Tab. III) findet sich keine Ausnahme. Eben so wenig bei Kaninchen Nr. 5 (Tab. VII). Jedoch war bei diesem die freie Benzoësäure nur in Spuren vorhanden.

Kaninchen Nr. 3 (Tab. V) schied in der Normal-Periode überhaupt keine freie Benzoësäure aus.

In allen unseren Versuchen reagirte der Harn deutlich sauer.

Die folgenden Tabellen demonstrieren die Ausscheidung von Hippursäure und Benzoësäure während des Fiebers.

(Tabelle III Seite 178.)

Das Kaninchen Nr. 1 schied<sup>2)</sup> aus: pro die

I. Vor dem Fieber:

$$^3) \sum \frac{\text{fr. Bzs.}}{2} = 0,0172 \quad \sum \frac{\text{geb. Bzs.}}{2} = 0,0756$$

II. Während des Fiebers:

$$\sum \frac{\text{fr. Bzs.}}{3} = 0,0429 \quad \sum \frac{\text{geb. Bzs.}}{3} = 0,005$$

Während des Fiebers nahm also die Ausscheidung der freien Benzoësäure zu, die der gebundenen Benzoësäure ab.

<sup>1)</sup> Mit dem Ausdruck «freie» Benzoësäure ist nicht gesagt, dass dieselbe als solche, und nicht als benzoësaures Salz im Harne auftrat. Wir bezeichnen nur damit die Benzoësäure im Gegensatz zu der mit Glycocoll gepaarten.

<sup>2)</sup> Die Werthe für den 9.-10. Oktober sind als zu different nicht berücksichtigt worden. Vielleicht sind sie auf das frühere Futter (Kohl) zurückzuführen.

<sup>3)</sup> Bedeutet hier und im Folgenden je nach dem Index (fr. Bzs. oder geb. Bzs.) das Mittel der vom 14.-17. (3 Tage) ausgeschiedenen fr. oder geb. Benzoësäure.

Tabelle Nr. III.

Kaninchen Nr. 1 1920 gr. Milchnahrung.

| Nr. | Zeit.        | Temperatur.                                  | Körpergew. | Harn<br>in<br>Cc.<br>(sauer) | Spec. Gew. | Benzoë-<br>säure. | Hippur-<br>säure. | Hippursäure<br>als<br>Benzoësäure<br>Gewogen. | Bemerkungen.                                     |
|-----|--------------|--|------------|------------------------------|------------|-------------------|-------------------|---|--|
| 1   | Oct.<br>9/10 |  | 1920       | 175                          | 1020       | 0.042(?)          | 0.3573(?)         | 0.231(?)                                      | Per. I: normal.<br>Von 6/X—9/X:<br>Milchnahrung. |
| 2   | 10/11        | 11 X A: 37.8°                                |            | 188                          | 1014       | 0.019             | 0.1457            | 0.0998  |  |
| 3   | 11/13        |  |            | 205                          | 1010       | nicht best.       | nicht best.       | —   | Per. II: Fieber.<br>14/X 12 h M: 1 Spr. Eiter.   |
| 4   | 13/14        | 14/X M: 38.4°; 14/X A: 37.9°                 | 1630       | 250                          | 1014       | 0.0155            | 0.0742            | 0.0515  |  |
| 5   | 14/15        | 15/X 10 h V: 39.0°; 3 h N: 40°; 6 h A: 39.9° |            | 200                          | 1016       | 0.0575            | 0                 | 0   | 15/X 12 h M:<br>1 Sp. Eiter.                     |
| 6   | 15/16        | 16/X 9 h V: 38.7°;<br>6 h A: 40.3°           |            | 190                          | 1017       | 0.037             | 0                 | 0   | 16/X 12 h: 1 Spr.<br>Eit. Nichts gefr.           |
| 7   | 16/17        | 17/X 9 h V: 38.9°;<br>1 h M: †               |            | 190                          | 1017       | 0.034             | 0.0219            | 0.015   | 17/X 1 h M: †                                    |

Und zwar betrug die Steigerung der fr. Bzs. = 249,4%.

Und zwar betrug die Abnahme der fr. Bzs. = 93,4%.

In einem zweiten Versuche zeigten sich ähnliche Verhältnisse.

(Tabelle IV folgt auf Seite 180.)

I. Vor dem Fieber:

$$\sum \frac{\text{fr. Bzs. } 26-31}{5} = 0,0053 \quad \sum \frac{\text{geb. Bzs. } 26-31}{5} = 0,0108$$

II. Während des Fiebers:

$$\sum \frac{\text{fr. Bzs. } 31-10; 12-14}{12} = 0,018 \quad \sum \frac{\text{geb. Bzs. } 31-10; 12-14}{12} = 0,0037$$

Es stieg also die fr. Bzs. um 339,6%.

Es fiel also die geb. Bzs. um 65,8 »

(Tabelle V folgt auf Seite 181.)

Leider ging die Bestimmung der fr. Bzs. während des Fiebers (30—2) [2 Tage] verloren. Die gewonnenen Werthe zeigen aber, dass auch bei diesem Versuche die Ausscheidung der fr. Bzs. um ein geringes stieg.

An geb. Bzs. schied das Thier pro die aus: |

I. Vor dem Fieber:

$$\sum \frac{\text{geb. Bzs. } 21-27}{6} = 0,026$$

II. Während des Fiebers:

$$\sum \frac{\text{geb. Bzs. } 27-30; 1-2}{5} = 0,009$$

Während des Fiebers fiel die Ausscheidung der geb. Bzs. um 96,6%.

In den mitgetheilten Versuchen stieg während des Fiebers die Ausscheidung der freien Benzoësäure, die Ausscheidung der gebundenen Benzoësäure nahm ab.



**Tabelle Nr. IV.**  
Kaninchen Nr. 2 1440 gr. Täglich 65 gr. Hafer, 150 gr. Milch, 50 gr. Wasser.

| Nr. | Zeit.        | Temperatur.             | Körpergew. | Harn<br>in<br>Cc. | Spec. Gew. | Benzoesäure | Hippursäure | Hippurs. als<br>Benzoesäure. | Bemerkungen.  |
|-----|--------------|-------------------------|------------|-------------------|------------|-------------|-------------|------------------------------|---|
|     | Octbr. 22-26 |                         |            |                   |            |             |             |                              |   |
| 1   | 26/27        | 26/X V 38.0°            | 1440       | 85                | 1010       | 0.0025      | 0.0204      | —                            | 4 T. m. Hafer, Milch u. Wasser gef.<br><br>Periode I normal.<br><br>30 X 1 Spr. Eiter (Mittags).<br>31/X V 1 Spr. Eiter.<br><br>1 X V u. A je 2 Spr. Eit., frist wenig<br>2 X V u. A je 2 Spr. Eit.    »<br>3 XI V u. A je 2 Spr. Eiter.<br>4 XI V u. A je 1 Spr. Eiter.<br><br>Per. II Fieber. |
| 2   | 27/28        | A 39.0                  | 1395       | 45                | 1016       | 0.0007      | 0.0044      | 0.014                        |   |
| 3   | 28/29        | A 38.6                  | 1470       | 80                | 1014       | 0.0085      | 0.0256      | 0.003                        |   |
| 4   | 29/30        | A { 4h 38.6<br>7h 39.0  | 1430       | 120               | 1014       | 0.0025      | 0.0088      | 0.0175                       |   |
| 5   | 30/31        | A 39.7                  | 1420       | 97                | 1015       | 0.006       | 0.0204      | 0.0055                       |   |
| 6   | 31/1 N.      | A { 4h 41.85<br>6h 41.5 | 1300       | 85                | 1022       | 0.0125      | 0.0029      | 0.014                        |   |
| 7   | 1/2          | A 42.1                  | 1370       | 45verl.           | 1016       | 0.009       | 0.0082      | 0.002                        |   |
| 8   | 2/3          | M 42.0;                 | —          | ?                 | ?          | 0.026       | 0.0051      | 0.0056                       |   |
| 9   | 3/4          | A 41.3                  | 1350       | 80                | 1016       | 0.0155      | 0.0070      | 0.0035                       |   |
| 10  | 4/5          | A 41.4                  | 1300       | 55                | 1016       | 0.008       | 0           | 0.0048                       |   |
| 11  | 5/6          | A 40.8                  | 1330       | 38                | 1018       | 0.011       | 0.0183      | 0                            |   |
| 12  | 6/7          | A 40.5                  | 1340       | 65                | 1016       | 0.0625      | 0.0089      | 0.0125                       |   |
|     | 7/8          |                         | 1340       | 90                | 1017       | —           | —           | —                            |   |
|     | 8/9          | Abds, st. über 40°      | 1320       | 45                | ?          | —           | —           | —                            |   |
|     | 9/10         |                         | 1299       | 50                | 1018       | —           | —           | —                            |   |
|     | 10/11        |                         | —          | 72                | 1017       | nicht best. | nicht best. | nicht best.                  |   |
| 13  | 11/12        |                         | 1060       | 80                | 1017       | —           | —           | —                            |   |
|     | 12/13        |                         | —          | 60                | 1017       | 0.067       | 0.0161      | 0.011                        |   |
|     | 13/14        |                         | —          | —                 | —          | —           | —           | —                            |   |
|     |              | 14 XI 1h +              |            |                   |            |             |             |                              | Kein Eiter injicirt.<br>11 XI Abcess unt. d. Rücken.<br>14 XI 1h +  |

**Tabelle Nr. V.**  
 Kaninchen Nr. 3. 1800 gr. Nahrung Milch, Hafer und Wasser ad libitum.

| Nr. | Zeit. | Temperatur.               | Körpergew. | Harn<br>in<br>Cc. | Spec. Gew. | Benzoesäure. | Hippursäure. | Hippursäure<br>als<br>Benzoesäure | Bemerkungen.                                 |
|-----|-------|---------------------------|------------|-------------------|------------|--------------|--------------|-----------------------------------|--|
| 1   | 21 XI | —                         | 1800       | —                 | —          | —            | —            | —                                 |  |
| »   | 22 »  | —                         | —          | 130               | 1028       | 0            | 0.1132       | 0.0775                            |  |
| »   | 23 »  | —                         | —          | 140               | —          | —            | —            | —                                 | normal.                                      |
| 2   | 24 »  | M 38.6                    | —          | 200               | —          | —            | —            | —                                 |  |
| »   | 25 »  | —                         | —          | 220               | —          | 0            | 0.1154       | 0.079                             |  |
| »   | 26 »  | M 38.8                    | —          | 240               | —          | —            | —            | —                                 |  |
| 3   | 27 »  | M 38.7; A 39.7            | 1820       | 200               | —          | —            | —            | —                                 | 27 XI 12h Mitt. 1 Sp. Eiter. Abds. Fieber    |
| »   | 28 »  | F 39.0                    | —          | 190               | —          | —            | —            | —                                 | 28 XI Kein Eiter.                            |
| »   | 29 »  | F 38.7 M 39.3             | —          | 200               | —          | 0.006        | 0.0336       | 0.023                             | 29 XI 9h V 2 Spr. 6h A 2 Spr.                |
| 4   | 30 »  | F 9h 39.0; M 39.6; A 40.4 | —          | 125               | —          | —            | —            | —                                 | 30 XI M u. A je 2 Spr.                       |
| »   | 1 XII | F 9h 39.4; M 40.2; A 39.7 | 1520       | 150               | —          | verlor.      | 0.0329       | 0.0225                            | 1 XII 9h V 2 Spr.; 12h M 1 Spr.; 5h A 2 Spr. |
| »   | 2 »   | + Mittags.                | —          | 140               | —          | —            | —            | —                                 | 2 XII Mittags †                              |

Es war ferner zu untersuchen, wodurch diese wechselnde Ausscheidung der Hippursäure und Benzoësäure vor und während des Fiebers bedingt war. Wurde während des Fiebers mehr Benzoësäure gebildet als im normalen Zustande? Oder war die im Fieber und im normalen Zustande ausgeschiedene Menge von Hippursäure und Benzoësäure die gleiche geblieben? Handelte es sich also nur um eine verschiedene Vertheilung der ausgeschiedenen Mengen?

Bei Discussion dieser Fragen wird zunächst in Betracht kommen, dass die Thiere während des Fiebers wenig frassen. Würde sich also finden, dass während des Fiebers die Gesamtsumme der freien und der gebundenen Benzoësäure geringer ist, so wäre man a priori berechtigt, dieses Minus auf Rechnung des Hungers, nicht auf die des Fiebers, wenigstens nicht auf die Rechnung des Fiebers allein zu setzen.

Hierüber könnten Versuche an hungernden Thieren Aufschluss geben.

Wir selbst haben solche nicht angestellt. Allein für den Hund wenigstens scheint aus E. Salkowski's Beobachtungen<sup>1)</sup> hervorzugehen, dass die Ausscheidung der Hippursäure<sup>2)</sup> im Hunger nicht wesentlich geringer ist als bei Eiweissnahrung (Fleischfütterung.)

Machen wir diese Voraussetzung vorläufig auch für das hungernde Kaninchen, so ergeben unsere Tabellen folgende Werthe:

Tabelle VI.

| Versuch.        | Werthe:<br>gewonnen aus              | Gesamt-Benzoës.<br>pro die |         |
|-----------------|--------------------------------------|----------------------------|---------|
|                 |                                      | normal                     | Fieber. |
| 1<br>(Tab. III) | a) 2 Normal-<br>b) 2 Fieber- } Tagen | 0.186                      | 0.086   |
| 2<br>(Tab. IV)  | c) 5 Normal-<br>d) 5 Fieber- } Tagen | 0.080                      | 0.086   |

Anmerk. Die folgenden Ziffern bedeuten die Tage, welche zur Berechnung der Werthe in Tabelle VI gedient haben: a) 10/11 + 13/14; b) 15/16 + 16/17; c) 26—31; d) 31—5.

<sup>1)</sup> Virchow's Arch. 73. 13 (1878).

<sup>2)</sup> Ueber die Ausscheidung fr. Bzs. macht S. keine Angaben.

Die beiden Versuche ergaben entgegengesetzte Resultate. Tab. V, welche für diese Frage kaum verwerthbar ist, spricht für Abnahme der Gesamt-Benzoësäure-Ausfuhr im Fieber.

Wir legten uns dann die Frage vor, wodurch dieser Wechsel in der Ausscheidung der freien und gepaarten Benzoësäure während des Fiebers bedingt sei. Wir dachten natürlich zuerst daran, dass ein Mangel an Glycocoll die Schuld trüge. Entweder konnte durch die mangelhafte Nahrungsaufnahme während des Fiebers nicht genug Glycocoll bildende Substanz (Eiweiss) zugeführt worden sein, oder das im Körper gebildete Glycocoll hatte sich nicht mit Benzoësäure gepaart, weil es als solches ausgeschieden, oder in einen anderen Körper übergeführt worden war.

Einige Aufklärung über diese Verhältnisse bringt der folgende Versuch.

(Tabelle VII folgt auf Seite 184.)

Es wurden während des Fiebers täglich 0,05 Glycocoll entsprechend 0,08 Benzoësäure mit der Schlundsonde in den Magen gebracht. Trotz dieser grossen Menge von Glycocoll, welche viel grösser war als die Summe der in unseren Versuchen von einem Kaninchen an einem Tage ausgeschiedenen freien + gebundenen Benzoësäure,<sup>1)</sup> verschwand die freie Benzoësäure, wie Tab. VII zeigt, höchstens bis auf Spuren. Meistens aber wurde trotz des Glycocolls im Fieber eben so viel freie Benzoësäure ausgeschieden als in den Versuchen, in welchen kein Glycocoll gefüttert worden war.

Zufuhr von Glycocoll während des Fiebers konnte also bei unserem Kaninchen die Mehrausscheidung der freien Benzoësäure, die Abnahme der gebundenen Benzoësäure nicht vollkommen paralysiren.

Sollte sich diese Erscheinung bei späteren Versuchen wiederholen,<sup>2)</sup> so werden wir schliessen müssen, dass unter

<sup>1)</sup> Eine einzige Ausnahme Tabelle III, Harn vom 10/11.

<sup>2)</sup> Solche Versuche sind im Gange. Wir denken dieselben auch auf andere, leichter nachweisbare Verbindungen, welche sich im Organismus paaren, auszudehnen.

**Tabelle Nr. VII.**  
 Kaninchen Nr. 5. 1750 gr. Nahrung: Milch + Kartoffeln ad libitum.

| Nr. | Zeit.           | Temperatur.            | Harmenge<br>in Cc. | Benzoesäure | Hippursäure | Hippursäure<br>als<br>Benzoesäure<br>gewogen. | Bemerkungen.  |
|-----|-----------------|------------------------|--------------------|-------------|-------------|---|---|
| 1   | Decbr.<br>19—22 | A 38,9                 | —                  | —           | —           | —   | —   |
| »   | 22              | A 39,5                 | 290                | Spuren      | 0,0613      | 0,042   | 0,05 Glyc., 2 Spr. Eiter.   |
| »   | 23              | A 39,9                 |                    |             |             |   |   |
| »   | 24              | F 39,5                 |                    |             |             |   |   |
| »   | 25              | A 39,2                 |                    |             |             |   |   |
| 2   | 26              | —                      | —                  | nicht best. | —           | —   | Kein Eiter. 0,05 Glycocoll.   |
| »   | 27              | M 39,8; A 41,8         | 220                | 0,0095      | 0,0365      | 0,025   | 0,05 Glyc., 2 Spr. Eiter.   |
| 3   | 28              | F 39,4                 | 150                | 0,0115      | 0,0350      | 0,024   | 0,05  |
| »   | 29              | F 40,1; M 39,9; A 40,8 |                    |             |             |   |   |
| »   | 30              | F 41,5; M 38,2; A 37,0 |                    |             |             |   |   |
| 4   | 31              | +                      | +                  | +           | +           | +   | Abcess auf d. Rücken. 4 Sp. Eit., 0,05 Gl.<br>5 » » 0,05 »<br>2 » » 0,05 »<br>+ |

dem Einflusse des Fiebers die Fähigkeit des Kaninchens aus Glycocoll und Benzoësäure Hippursäure zu bilden wenigstens theilweise aufgehoben ist.

Nach dem Grunde dieser Erscheinung zu fragen, scheint verfrüht. Dass sie in der von Jaarsveld und Stokvis (a. a. O., S. 291) entdeckten Zerlegung der Hippursäure im Organismus ihre Erklärung findet, ist um so weniger wahrscheinlich, als die Entdeckung der genannten Autoren gar sehr der Bestätigung bedarf.

Diese Zerlegung wurde ausschliesslich in Fällen beobachtet, in welchen der Harn sehr eiweissreich und in Folge dessen einer schnellen Fermentation einen günstigen Boden darbot.<sup>1)</sup>

### B. Versuche an Hunden.

Aus Mangel an geeigneten Versuchsthieren ist die Anzahl unserer Versuche eine geringe geblieben.

Die Werthe, welche wir für die Ausscheidung der Hippursäure unter normalen Verhältnissen bei Fütterung mit Eiweiss (Fleisch) und Fett (Speck) erhielten, stehen mit den Angaben anderer Autoren in befriedigender Uebereinstimmung.

So fand Meissner (citirt bei E. Salkowski<sup>2)</sup> für grössere Hunde «bei verschiedener Fütterung» 0,032 gr. bis 0,034 gr. Hippursäure pro die.

| Aehnliche Werthe erhielten wir bei unseren Hunden. |                   |
|--|-------------------|
| Hund 1 (Tab. I) lieferte                           | Hippursäure p. d. |
| 29/30 X . . . . .                                  | 0,0285            |
| 2/3 XI . . . . .                                   | 0,048             |
| 3/4 XI . . . . .                                   | 0,03              |

<sup>1)</sup> Man könnte daran denken, dass im Fieber nicht nur Hydrozimmtsäure, sondern auch Alpha-Toluylsäure  $C^6H^5 \cdot CH^2 \cdot COOH$  gebildet wurde. Diese wurde ja gleichfalls als Zersetzungsprodukt der Eiweisskörper von den Herren Salkowski aufgefunden. Sie würde sich im Harne als Phenylacetursäure ( $C^6H^5 \cdot CH^2 \cdot CONH \cdot CH^2 \cdot COOH$ ) finden müssen, wäre aber wohl wie die Hippursäure durch Kochen mit NaOH gespalten und als Benzoësäure bestimmt worden.

<sup>2)</sup> Virchow's Arch. 73, 13 (1878).

|  |  |                   |
|--|--|-------------------|
| Hund 2 (Tab. III) lieferte                     |  | Hippursäure p. d. |
| $\frac{8/4 + 9/10}{2} = \frac{0,0745}{2} =$    |  | 0,032             |
| Hund 3 (Tab. IX) lieferte                      |  |                   |
| $\frac{17/18 + 18/19}{2} = \frac{0,0701}{2} =$ |  | 0,025             |
| $\frac{22/23 + 23/24}{2} = \frac{0,0891}{2} =$ |  | 0,044.            |

Werthe von 0,06, 0,09 und 0,204 gr. Hippursäure pro die, findet man wohl nur bei so grossen Hunden, wie sie Salkowski<sup>1)</sup> benutzte.

Dass der Hund unter normalen Verhältnissen bisweilen Spuren von «freier Benzoësäure» (s. o. S. 187, Tab. VIII) ausscheidet, haben wir bei anderen Autoren nicht erwähnt gefunden.

Unsere Versuche an fiebernden Hunden haben wir in den Tab. VIII und IX zusammengestellt.

(Tabelle VIII und IX folgen auf Seite 187 und 188.)

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass auch während des Fiebers des Hundes weniger gebundene Benzoësäure ausgeschieden wird als vor dem Fieber.

Eine Zunahme in der Ausscheidung der freien Benzoësäure während des Fiebers lässt sich dagegen nicht constatiren.

Die folgenden Zahlen, welche in gleicher Weise wie die beim Kaninchen erhaltenen berechnet wurden, geben die Beweise für unsere Behauptungen.

Hund 2 (Tab. VIII) schied aus:

I. Vor dem Fieber p. d.

$$\sum \frac{\text{geb. Bzs. } 8-12}{4} = 0,0297$$

II. Während des Fiebers p. d.

$$\sum \frac{\text{geb. Bzs. } 13-15}{2} = 0,012$$

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

Die Abnahme der geb. Benzoësäure betrug 57,9%  
 Die Zunahme der fr. Benzoësäure betrug 0,0 »  
 Hund 3 (Tab. IX) schied aus:

I. Vor dem Fieber p. d.

$$\sum \frac{\text{geb. Bzs. } 17-19; 22-24}{4} = 0,0275$$

**Tabelle Nr. VIII.**  
 Hund 2: 4430 gr. Tägl. 200 gr. Pferdefleisch, 20 gr. Speck, Wasser ad libitum.

| Nr. | Zeit.  | Temperatur. |       | Körpergew. | Harn<br>in<br>Cc. | Benzoësäure | Hippursäure | Hippurs. als<br>Benzoësäure<br>Kewogen. | Bemerkungen.   |        |        |       |
|-----|--------|-------------|-------|------------|-------------------|-------------|-------------|---|--|--------|--------|-------|
|     |        | Morg.       | Abend |            |                   |             |             |   |  |        |        |       |
| —   | 3. XII | —           | —     | 4430       | —                 | —           | —           | —                                       | normal.  |        |        |       |
| —   | 5      | 38.4        | —     | 4220       | —                 | —           | —           | —                                       |  |        |        |       |
| 1   | 8.9    | 38.6        | —     | 4150       | 170               | } Spuren    | } 0,0745    | } 0,051                                 | }  |        |        |       |
| »   | 9.10   | 38.4        | —     | —          | 180               |             |             |   |  | 0      | 0,0993 | 0,068 |
| 2   | 10.11  | —           | —     | —          | 240               | } 0         | } 0,0993    | } 0,068                                 | }  |        |        |       |
| »   | 11.12  | 38.5        | —     | —          | 190               |             |             |   |  | Spuren | 0,0336 | 0,023 |
| 3   | 13     | —           | 39.4  | —          | 170               | } Spuren    | } 0,0336    | } 0,023                                 | Mitt. 2 Spr. Eit. Fieber.<br>Kein Appetit.<br>2 Spr. Eit. Nachts 15/16 † |        |        |       |
| »   | 14     | 39.4        | 39.9  | —          | 340(?)            |             |             |   |  | —      | —      | —     |
| »   | 15     | 36.2(0)     | —     | 3640       | —                 |             |             |   |  | —      | —      | —     |



Tabelle Nr. IX.

Hund 3, ca. 11.000 gr. Tägl. 500 gr. Pferdefleisch, 50 gr. Speck, Wasser ad libitum.

| Nr. | Zeit. | Temperatur. | Harn<br>in<br>Cc. | Benzoësäure | Hippursäure | Hippursäure<br>als<br>Gewogen. | Bemerkungen.   |
|-----|-------|-------------|-------------------|-------------|-------------|--------------------------------|--|
| 1   | 17.18 | M 38.6      | 250               | 0           | 0.0701      | 0.048                          | normal.  |
| 2   | 18.19 | M 38.8      | 310               | —           | —           | —                              |  |
| 3   | 20.22 | —           | —                 | —           | —           | —                              |  |
| 4   | 22.23 | M 38.5      | 240               | Spuren      | 0.0891      | 0.061                          | 26/XII 2 Spr. Eit.<br>27/XII 2 » » Fieber.<br>28/XII 1 » »<br>29/XII Tod Nachts. |
| 5   | 23.24 | M 38.4      | 300               |             |             |                                |  |
| 6   | 25    | M 38.7      | —                 | —           | —           | —                              |  |
| 7   | 26    | A 38.9      | —                 | —           | —           | —                              |  |
| 8   | 27    | M 39.0;     | 70                | 0.004       | 0.0365      | 0.025                          |  |
| 9   | 28    | M 39.9;     | —                 |             |             |                                |  |
| 10  | 29    | Nachts †    | —                 | —           | —           | —                              |  |

## II. Während des Fiebers p. d.

geb. Bzs.

$$\sum_{1}^{27-28} = 0,025$$

Die Abnahme der geb. Benzoësäure betrug 16,4%

Wären die Fieberversuche am Hunde zahlreicher, so müssten wir schliessen, dass die Summe von freier und gebundener Benzoësäure während des Fiebers geringer ist als während des normalen Zustandes.

Allerdings wäre bei diesem Schlusse auf die geringere Nahrungsaufnahme während des Fiebers nicht Rücksicht genommen.

Zum Schlusse ist noch ein Versuch anzuführen, in welchem wir demselben Hunde erst im normalen Zustande, dann während des Fiebers gleiche Mengen von reinem benzoësaurem Natrium mit dem Futter gaben.

(Tabelle X folgt auf Seite 190.)

Die für freie und gebundene Benzoësäure p. d. ermittelten Werthe zeigen genügende Uebereinstimmung. Nur der Werth 0,0035 (30/X) wurde als zu abweichend bei den folgenden Berechnungen nicht berücksichtigt.

Der Hund schied aus:

A In der Periode I: Kein Fieber, kein Natr. benz.

1) fr. Bzs. = 0,0335 in 5 Tagen

= 0,0067 p. d.

2) geb. Bzs. = 0,1155 in 6 Tagen

= 0,0193 p. d.

Fr. + geb. Bzs. = 0,1300 in 5 Tagen.

Er erhielt dann (8/XI) Natr. benz. 2,5, dessen Ausscheidung wir nach 5 Tagen als beendet ansahen.

B Periode II: Kein Fieber, Natr. benz. 2,5

(= 2,118 Benzoësäure.)

1) fr. Bzs. = 0,0935 in 4 Tagen

2) geb. Bzs. = 2,0485 in 4 Tagen

Fr. + geb. Bzs. = 2,1420 in 4 Tagen.

Ziehen wir nun von 0,0935 und von 2,0485 die Mengen der auch ohne Zufuhr von Natr. benz. (vgl. A: Periode I) während 4 Tagen ausgeschiedenen freien und gebundenen Benzoësäure ab, so finden wir:

$$0,0935 - 4 \times 0,0335 = 0,0799$$

$$2,0485 - 4 \times 0,1155 = 1,5865.$$

Also wurden unter dem Einfluss der Fütterung mit benzoësaurem Natrium anstatt der verlangten 2,118 (entspr. 2,5 Natr. benz.) nur  $0,0799 + 1,5865 = 1,666$  Gesamt-Benzoësäure = 78,67% wiedergefunden.



Davon schied der Hund  $1,5866 = 74,91\%$  als Hippursäure,  $0,0799 = 3,76\%$  als freie Benzoësäure mit dem Harne aus.

21,33% der gefütterten Benzoësäure wurden also weder als freie noch als gebundene Benzoësäure wiedergefunden<sup>1)</sup>

### C. Periode III, Fieber ohne Natr. benz.

Diese Periode ist zu kurz, als dass wir aus ihr Schlüsse über die quantitativen Verhältnisse der Ausscheidung von freier und gebundener Benzoësäure ziehen könnten. In Uebereinstimmung mit den anderen Versuchen an Hunden (Tab. VIII und IX) zeigt sich keine Vermehrung der freien Benzoësäure.

### D. Periode IV, Fieber und Natr. benz.

Da wir die Ausscheidung der freien und gebundenen Benzoësäure während des Fiebers dieses Hundes nicht ermittelten, auch nicht erwarten konnten, dass sich während des Fiebers bei Hunden eine constante Ausscheidung von Benzoësäure und Hippursäure (ohne Zufuhr von Benzoësäure) würde erzielen lassen, sind die Fütterungsversuche mit Natr. benz. während des Fiebers nicht geeignet, einen Schluss auf die absoluten Mengen der freien und gebundenen Benzoësäure zu gestatten, welche in Folge der Zufuhr von Benzoësäure im Harne auftraten. Dagegen ergeben sie als sicheres Resultat, dass während des Fiebers ein viel grösserer Theil der verfütterten Benzoësäure als freie Benzoësäure ausgeschieden wird als nach der Fütterung der Benzoësäure im Normalzustande.

Ueber den Grund dieser Erscheinung (Mangel an Glykocoll?) haben wir keine Versuche gemacht.

<sup>1)</sup> Jaarsfeld und Stokvis fanden (a. a. O.) meist nur einen Theil der gefütterten Benzoësäure wieder.

## Resultate.

1. Ein normales Kaninchen scheidet bei Ernährung mit Milch und Hafer Hippursäure, meist auch freie Benzoësäure aus.

2. Während des Fiebers scheidet ein Kaninchen mehr freie Benzoësäure, weniger Hippursäure aus als während des normalen Zustandes.

3. Der Grund für die unter Nr. 2 mitgetheilten Thatsachen kann nicht allein auf einem Mangel an Glycocoll beruhen.

4. Während des Fiebers producirt das Kaninchen wahrscheinlich nicht mehr Benzoësäure als während des normalen Zustandes. Die unter Nr. 2 angegebenen Thatsachen beruhen also nur auf einer veränderten «Vertheilung» der Benzoësäure.

5. Ein normaler Hund scheidet bei Eiweiss- (Fleisch-) + Fett- (Speck-) Nahrung stets Hippursäure, meist auch geringe Mengen «freier Benzoësäure» aus.

6. Während des Fiebers nimmt die Ausscheidung der Hippursäure beim Hunde ab.

7. Ein normaler Hund scheidet bei Ernährung mit Eiweiss + Fett den grössten Theil eingeführter Benzoësäure als Hippursäure aus. Während des Fiebers wird ein grösserer Theil der eingeführten Benzoësäure in Form von freier Benzoësäure ausgeschieden als während des normalen Zustandes.

---