

Beiträge zur Kenntniss der Indigo bildenden Substanzen im Harn und des künstlichen Diabetes mellitus. ¹⁾

Von

Georg Hoppe-Seyler.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts der Universität zu Berlin.)
(Der Redaction zugegangen am 18. März 1883.)

Die Orthonitrophenylpropionsäure, die, wie A. Baeyer ²⁾ in seinen berühmten Untersuchungen über die künstliche Darstellung des Indigo's gezeigt hat, unter gewissen Bedingungen leicht vollständig in Indigo übergeht, wird, nach seinen Angaben, auf folgende Weise dargestellt. Die Orthonitrozimmtsäure wird durch Einleiten von gasförmigem Brom in das Dibromid übergeführt, dieses mit alkoholischem Kali behandelt und so das Kaliumsalz der Orthonitrophenylpropionsäure erhalten. Der daraus mit starken Säuren isolirten

reinen Säure kommt die Constitution $C_6H_4 \begin{matrix} NO_2 \\ \diagdown \\ C_2CO_2H \end{matrix}$ zu.

Wenn diese Säure nun mit schwachen Alkalien z. B. kohlensaurem Natrium, dem ein Körnchen Traubenzucker hinzugefügt ist, gekocht wird, so scheidet sich bald Indigo in krystallinischem Zustande ab.

Diese Umwandlung verläuft zwar quantitativ, aber in mehreren Reactionen, die von A. Baeyer im Einzelnen verfolgt und studirt worden sind ³⁾. Schon in der Kälte

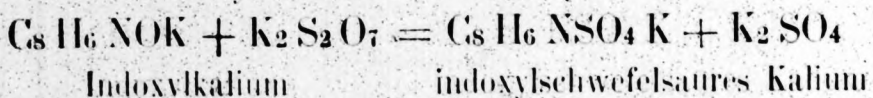
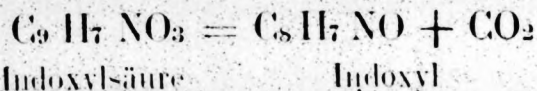
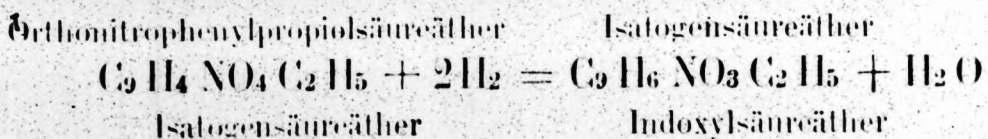
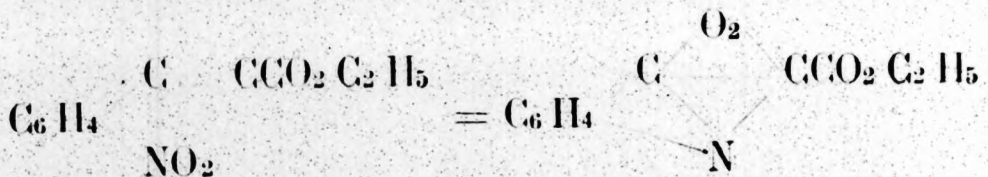
¹⁾ Im Wesentlichen nach der am 12. März 1883 in Berlin veröffentlichten Inauguraldissertation des Verfassers.

²⁾ Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. 13, S. 2260.

³⁾ Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. 14, S. 1741 ff.

nämlich giebt der Orthonitrophenylpropiolsäureäther mit concentrirter Schwefelsäure eine ihm isomere Verbindung, den Isatogensäureäther. Durch Reductionsmittel geht dieser leicht in den Indoxylsäureäther über, der auch direct aus dem Orthonitrophenylpropiolsäureäther mit Schwefelammonium zu erhalten ist. Die Indoxylsäure, durch Verseifen mit Aetznatron und darauffolgende Behandlung mit Säuren erhalten, wird, mit Wasser gekocht, unter Kohlensäureentwicklung in ein braunes Oel umgewandelt von der Zusammensetzung C_8H_7NO , das die Eigenschaften des Indoxyls, wie es von Baumann und Tiemann¹⁾ dargestellt wurde, zeigt. Es wird nämlich in alkalischen Lösungen beim Stehen an der Luft, ebenso mit Salzsäure und Eisenchlorid leicht und glatt in Indigo übergeführt. Nach Baumann's Methode behandelte Baeyer nun das in Kali gelöste Indoxyl mit pyroschwefelsaurem Kalium und erhielt so ein Salz, das gleichfalls identisch ist mit dem indoxylschwefelsauren Kalium, wie es Baumann und Brieger²⁾ aus dem Harn von Hunden, denen Indol eingegeben war, zuerst dargestellt haben.

Diese eben geschilderte Reihe von Reactionen würde also durch folgende Formeln ihren Ausdruck finden:



Da also nach den Untersuchungen von Baeyer die Orthonitrophenylpropiolsäure in sehr naher Beziehung zu dem Indoxyl steht, so lag es nahe, zu untersuchen, ob nicht bei Eingabe dieser Säure im Thierkörper die Umwandlung in

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. XII., S. 1098 u. S. 1192.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. III, S. 254.

Indoxyl und Anlagerung in dieser Gestalt an die Schwefelsäure erfolgen könne, da Alkalien und Stoffe von der Wirkung des Traubenzuckers im Organismus weit verbreitet sind. So war es möglich, die Schicksale des Indoxyls im Organismus eingehender kennen zu lernen, als dies bis dahin möglich war; denn die Beschaffung des Indols, von dem man sonst ausgehen musste, ist, obwohl Baeyer's Untersuchungen mehrere Bildungsweisen kennen gelehrt haben, immer mit Schwierigkeiten verknüpft, während die Orthonitrophenylpropionsäure als Handelsproduct in allen Quantitäten zu derartigen Versuchen zu Gebote steht.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, stellte ich Versuche mit der Orthonitrophenylpropionsäure an Thieren an. Zunächst wurde dabei die oben erwähnte Vermuthung vollständig bestätigt, andererseits erhielt ich aber zugleich einige Resultate, die nicht vermuthet werden konnten. Diese eröffnen einen neuen Einblick in die Verschiedenheit der im Organismus von Hunden und Kaninchen verlaufenden chemischen Prozesse und sind auch in mehreren Beziehungen von Wichtigkeit für die Kenntniss der Glycosurie.

Versuche mit Kaninchen.

Die Orthonitrophenylpropionsäure wurde bis jetzt nur von Ehrlich ¹⁾ in Bezug auf ihre Wirkung auf den thierischen Organismus untersucht. Er beobachtete bei Kaninchen nach subcutaner Injection von 1,25 bis 1,50 gr., Tod in wenigen Minuten, bei geringeren Mengen in einigen Stunden, dabei dann Haemoglobinurie und allgemeine Lähmung. Doch war Ehrlich's Aufmerksamkeit besonders auf die dabei auftretenden anatomischen Veränderungen im Blute (Schattenbildung und Poikilozytose) und im Herz gerichtet, in welchem sich ein die ganze eine Ventrikelwand einnehmender Infarct zeigte.

Wenn einem Kaninchen die Orthonitrophenylpropionsäure, als Natriumsalz in Wasser gelöst, mit der Schlund-

¹⁾ Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften 1881, S. 753.

sonde gegeben wird, so sind im Harn schon nach wenigen Stunden bedeutende Mengen Indigobildender Substanzen mit der Jaffe'schen Reaction nachweisbar, allmählich lässt dann die Ausscheidung nach, und nach zwei Tagen reagirt der Harn auf Zusatz von Chlor und Salzsäure wieder normal. Zugleich wird die Menge der Aetherschwefelsäure bedeutend vermehrt, so dass das Verhältniss der präformirten Schwefelsäure zu der an organische Substanzen gebundenen sich so änderte, dass die Aetherschwefelsäure proportional der Gabe zu-, die präformirte abnahm. Am dritten Tag nach der Eingabe war der Harn dann wieder zum normalen Verhältniss in Bezug auf die Schwefelsäure zurückgekehrt.

Nach Eingabe von 3 gr. wurde am nächsten Tag das Verhältniss der präformirten zur gebundenen Schwefelsäure wie 1 : 2 festgestellt. Das Verhältniss schwankte je nach der Grösse der Gabe und der im Harn vorhandenen Schwefelsäure, so dass in einigen Fällen keine präformirte Schwefelsäure mehr nachzuweisen, sondern die ganze Menge derselben an aromatische Substanzen gebunden war.

Versuch 1. Um diese Verhältnisse zu erläutern, diente folgender Versuch. Einem 2,5 kgr. schweren Kaninchen wurde 1 gr. des Natriumsalzes mit der Schlundsonde gegeben. Die daraus resultirende Veränderung in der Ausscheidung der Aetherschwefelsäure wird durch folgende Tabelle veranschaulicht.

Tag nach der Eingabe.	Harn- menge in cem.	Specifi- sches Gewicht.	Schwefelsäure in gr.			a : b
			a) prä- formirte.	b) gebun- dene.	c) ge- samte.	
Normal	160	—	0,471	0,022	0,493	21,4
1	160	1024	0,334	0,092	0,426	3,6
2	360	1014	0,710	0,077	0,787	9,2

Da die Substanz sehr bitter schmeckt, so frassen die Thiere in den nächsten Stunden gewöhnlich wenig: daher war am Tage darauf eine Abnahme der Gesamtmenge der ausgeschiedenen Schwefelsäure zu constatiren, die dann bei

wiederkehrender Fresslust über das normale Maass hinausstieg. Dabei enthielt der Harn nie Eiweiss oder Zucker, er nahm, wie nach Eingabe von allen aromatischen Substanzen, eine etwas dunklere Färbung an und besass einen specifischen, aromatischen Geruch. Die Thiere hielten längere Zeit die tägliche Eingabe von 1—3 gr. der Substanz ganz gut aus und frassen bis gegen Ende mit gutem Appetit; doch wurden sie nach einiger Zeit ziemlich schläfrig, lagen meist auf der Seite ausgestreckt da und waren schwer zum Laufen zu bewegen, ohne dass eigentliche Lähmung aufgetreten wäre. Allmählich magerten sie ab, wurden sehr matt und gingen unter Diarrhoen zu Grunde. Es war also eine cumulative Wirkung der Orthonitrophenylpropionsäure zu constatiren. An ein starkes Kaninchen wurden z. B. 27 gr. in täglichen Gaben von 1—3 gr. verfüttert, ohne dass irgend welche Erscheinungen von Seiten der Nieren eingetreten wären. In diesen Fällen war infolge der Kohlfütterung der Harn natürlich constant alkalisch und bildete meist ein starkes Sediment von kohlensaurem Kalk.

Versuch 2. Die Orthonitrophenylpropionsäure wirkt etwas anders vom subcutanen Gewebe aus, als wenn sie in den Verdauungstractus gebracht wird. Ich injicirte einem 2,6 kgr. schweren Kaninchen nur 0,5 gr. als Natriumsalz unter die Haut. Gegen Abend trat dann Eiweiss im Harn auf und zuletzt zeigten sich ganz deutlich bei der Untersuchung im Spectralapparat die beiden für Oxyhaemoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen, während Methaemoglobin nicht nachzuweisen war; auch waren im Sediment des Harns, weisse und rothe Blutkörperchen zu sehen. Es hatte also eine directe Nierenblutung stattgefunden. Mit der Jaffe'schen Reaction war eine ziemlich bedeutende Indigoreaction aus dem Harn zu erhalten. Das Thier war dabei etwas träge. Am nächsten Tag war nur wenig Eiweiss und in dem abgesetzten Sediment eine geringe Anzahl von Blutkörperchen vorhanden; Indoxyl war in grösserer Menge im Harn enthalten. Es wurde ihm nun noch 1 gr. der Substanz injicirt. Hierauf erschien wieder Blut im Urin und diese Erscheinung

blieb während zwei Tagen constant; das Thier befand sich jedoch ziemlich wohl dabei. Als es nach mehreren Wochen zufällig starb, sah ich bei der Section an der Oberfläche der Niere verschiedene narbige Einziehungen. Mikroskopisch zeigte sich darunter narbiges Bindegewebe mit Resten von Blutextravasaten, ohne Zweifel Residuen der stattgefundenen Haemorrhagien.

Versuche mit Hunden.

Ganz anders, als auf Kaninchen, wirkt die Orthonitrophenylpropionsäure auf Hunde ein. Wenn einem mittelgrossen Hund 1 gr. der Substanz als Natriumsalz gelöst mit der Schilundsonde eingegeben wurde, so enthielt der Harn am nächsten Tage, neben der auch hier vorhandenen Vermehrung der Indoxylschwefelsäure, ziemlich viel Eiweiss, gewöhnlich hatte er an Menge zugenommen, an specifischem Gewicht abgenommen, da die Thiere meist viel Wasser tranken. Zugleich reducirte er sehr stark und drehte, mit Bleiacetat gefällt und filtrirt, die Polarisationsebene nach rechts. Es wurde daher vermuthet, dass Zucker im Harn auftrete. Derselbe wurde denn auch nach der Methode von Brücke daraus dargestellt. Es wurden 3 Liter des zuckerhaltigen Harns mit basischem Bleiacetat gefällt, der entstandene Niederschlag abfiltrirt, das Filtrat mit Ammoniak versetzt, bis kein Niederschlag mehr entstand, dann derselbe abfiltrirt, aber nicht ausgewaschen und zwischen Filtrirpapier mehrere Tage lang getrocknet. Die so erhaltene Masse wurde mit etwas Wasser und krystallisirter Oxalsäure zusammengerieben, um den Harnstoff auszufällen, bis Oxalsäure keinen Niederschlag im Filtrat mehr gab, filtrirt und das Filtrat bis zu einem kleinen Volumen eingengt. Da dasselbe sehr wenig durchsichtig war, so wurde es durch Thierkohle entfärbt und im Polarisationsapparat untersucht, wobei es nach rechts drehte, entsprechend 3% Traubenzucker. Nachdem die überschüssige Oxalsäure durch kohlensauren Kalk fast ganz neutralisirt war, wurde die Hälfte der Lösung über Quecksilber im geschlossenen Rohr, nach Zusatz von etwas gewaschener Hefe, gähren

gelassen, daneben ein Controleversuch mit einer gleichen Menge einer dreiprocentigen Traubenzuckerlösung aufgestellt. Am nächsten Tag hatten beide Lösungen gegohren und zwar so stark, dass die gebildete Kohlensäure die Flüssigkeit auf den Quecksilberspiegel hinausgedrückt hatte. Die zu untersuchende Flüssigkeit wurde nun sorgfältig mit einer Pipette abgezogen und darin der Alkohol nachgewiesen. Aus einem Theil erhielt ich mit chromsaurem Kalium und Schwefelsäure den charakteristischen Geruch des Acetaldehyds; aus einem anderen durch Erwärmen mit Jod und Natronlauge die gelben Jodoformblättchen. Das in den Röhren über Quecksilber zurückgebliebene Gas wurde durch Zulassen von Natronlauge schnell vollständig absorbiert, bestand also aus reiner Kohlensäure. Während Eiweiss und Zucker im Harn auftraten, wurden die Thiere müde, unlustig zum Fressen, erbrachen auch. Der Zucker hielt sich einige Tage im Harn, dann verschwand er allmählich, während Eiweiss immer noch vorhanden war; nach 5—7 Tagen gingen sie meist unter Lähmungserscheinungen zu Grunde.

Um diese Verhältnisse klar zu legen, wurden einige Versuche angestellt.

Versuch 3. Einem sehr grossen Hund wurden 1,5 gr. Orthonitrophenylpropionsäure in Substanz, in Fleisch gewickelt, gegeben. Am nächsten Tag trat Eiweiss im Harn auf neben Vermehrung der Indigo bildenden Substanzen, aber kein Zucker. Derselbe stellte sich auch späterhin nicht ein, dagegen wurde die Menge des in 24 Stunden abgeschiedenen Harns bedeutend grösser, als es im normalen Zustand der Fall war. Das Eiweiss hielt sich constant im Harn 10 Tage lang. Es wurde ihm dann eine Gabe von 2 gr. der Substanz verabreicht. In den nächsten 24 Stunden schied er keinen Zucker aus, am 2. Tag jedoch fing derselbe an sich zu zeigen. Folgende Tabelle giebt an, wie die Zucker- und Eiweissmenge sich verhielt, bis er wieder einigermaßen gesund war, ferner wie die Menge und das specifische Gewicht des Harns sich dabei änderte.

Tag.	Harn- menge in ccm.	Specifi- sches Gewicht.	Z u c k e r		Eiweiss in gr.	Ge- trunkenes Wasser in Ltr.
			in %	in gr.		
1	1450	1035	—	—	wenig	1,5
2	1700	1036	0,50	8,5	zieml. viel	1,5
3	2800	1021	0,53	14,8	15,03	2
4	1450	1022	0,61	8,8	2,45	2
5	3300	1015	0,20	6,7	1,14	3,5
6	4050	1014	0,09	3,6	0,98	4
7	3120	1017	—	—	—	2,5
8	2620	1021	—	—	—	0,75
9	1110	1025	—	—	—	0,75

Der Zucker wurde durch Circumpolarisation, das Eiweiss durch Wägung bestimmt. Wie die Tabelle zeigt, stieg die Zuckermenge bis zum 3. Tag, nahm dann allmählich ab und verschwand am 7. ganz. Der Eiweissgehalt sank zugleich mit dem Zuckergehalt. Der Durst steigerte sich allmählich, bis der Zucker aus dem Harn verschwand, dann wurde er nach und nach wieder normal. Hand in Hand damit ging die Menge des Harns, sie war direct abhängig von der eingeführten Wassermenge, während das specifische Gewicht sich umgekehrt proportional dazu verhielt. Bis zur Abnahme der Zucker- und Eiweissmenge des Harns war das Befinden des Thieres schlecht, es hatte keinen Appetit, war matt und lag den ganzen Tag im Käfig. Zugleich mit der Abnahme der abnormen Beimengungen des Urins fing der Hund wieder an zu fressen und stand gewöhnlich aufrecht im Käfig. Er machte, nachdem der Zucker verschwunden war, einen ganz normalen Eindruck, aber es stellte sich heraus, dass er immer noch Eiweiss ausschied, das sich noch mehrere Wochen lang erhielt, erst nach einigen Monaten war er wieder hergestellt. Wenn das Thier also auch die Intoxication überstand, so war doch sein Organismus, anscheinend besonders die Nieren, in so hohem Maasse alterirt, dass es erst in mehreren Monaten sich erholen konnte.

Versuch 4. Einem mittelgrossen Pudel wurde ferner 1 gr. der Substanz mit der Schlundsonde gegeben, um die Aetherschwefelsäureausscheidung zu untersuchen. Die Untersuchungen wurden in derselben Weise, wie im vorhergehenden Fall, ausgeführt, die Ergebnisse in folgender Tabelle zusammengestellt:

Tag.	Harnmenge in ccm.	Specificisches Gewicht.	Zucker in gr.	Eiweiss in gr.	Schwefelsäure in gr.			a : b
					a) präformirte.	b) gebundene.	c) gesammte.	
Normal	260	1050	—	—	1.093	0.111	1.204	9.8
1	680	1037	2.65	4.67	0.796	0.168	0.964	4.7
2	320	1028	—	0.36	0.512	0.087	0.599	5.8
3	250	1026	1.28	—	—	—	—	—

Die Menge der Aetherschwefelsäure nahm also am Tage nach der Eingabe zu, um am 2. wieder zu sinken in ganz ähnlicher Weise, wie beim Kaninchen. Da der Hund nur am ersten Tag etwas frass, was er bald wieder ausbrach, dann hungerte, so nahm die Gesammtmenge der ausgeschiedenen Schwefelsäure ab. Bemerkenswerth war es, bei diesem Thier zu constatiren, dass es vom Beginn des Versuchs bis zum Tode kein Wasser zu sich nahm und trotzdem während der Zuckerausscheidung das specificische Gewicht des Harns sank. Am 2. Tag war die Zuckerbestimmung unausführbar, da der Harn in Fäulniss übergegangen war. Am 4. Tag nach der Eingabe der Substanz trat starke Diarrhoe ein, es war der Harn daher nicht mehr zu untersuchen. Am Abend dieses Tages starb das Thier. Der zuletzt gelassene Harn zeigte die charakteristischen Absorptionsstreifen des Oxyhaemoglobins: es hatte also eine Nierenblutung stattgefunden. Auch hier war Methaemoglobin nicht vorhanden. Sein Befinden war vom ersten Tag an schlecht, er frass nichts mehr oder erbrach das Genossene wieder. Am 3. Tag waren die Hinterbeine stark gelähmt, so dass er beim Laufen mit denselben hin und her schwankte, besonders trat dies bei Umdrehungen, die er machte, hervor. Das Sectionsergebniss

war folgendes. In den Nieren war das Parenchym trübe und undurchsichtig, die Rindensubstanz weissgelblich, geschwollen; bei der mikroskopischen Untersuchung waren Fetttropfen in den Epithelzellen der Tubuli contorti nachzuweisen, zum Theil lag Blut in den Harnkanälchen. Es war also das vollständige Bild der Nephritis parenchymatosa vorhanden. Die Leber war ziemlich blutreich, auf die Schnittfläche entleerte sich eine Menge dunkeln Bluts. Das Herz, besonders der rechte Ventrikel war durch Bluteoagula sehr weit ausgedehnt.

Die bei Eingabe von Orthonitrophenylpropionsäure bei Hunden auftretende Glycosurie.

Nur wenige Substanzen bewirken mit Sicherheit nach ihrer Einführung in den thierischen Organismus das Auftreten von Traubenzucker im Harn. Sehr oft liess man sich täuschen durch die reducirenden Eigenschaften anderer pathologischer Beimengungen, wie der Glycuronsäure.

Unzweifelhafte Glycosurie tritt auf bei der Injection von Amylnitrit, wie dies F. A. Hoffmann¹⁾ gezeigt hat. Er injicirte 0,4—0,6 gr. Amylnitrit und erhielt darauf nach 2—5 Stunden Zucker im Harn, der nach 12—30 Stunden wieder verschwand. Er wies ihn unumstösslich durch die Gährungsfähigkeit nach. Die Untersuchungen Hoffmann's wurden durch Sebold²⁾ bestätigt. Der Letztere beobachtete zugleich das Auftreten von Eiweiss im Urin. Bei Hunden wie bei Kaninchen trat Glycosurie auf, nicht bei Fröschen. Amylalkohol und salpetrigsaures Natrium gaben keine Wirkung.

Seit langer Zeit liegen die Angaben vor, dass bei Kohlenoxydvergiftung Zucker im Harn erscheine; doch ist der sichere Nachweis des Zuckers nur in einzelnen Fällen geführt worden; denn in anderen Fällen, selbst tödtlichen Kohlenoxydvergiftungen, hat man vergeblich danach gesucht. (Hoppe-Seyler, Voit, Legal³⁾). Das Auftreten von

¹⁾ Du Bois-Reymond's Archiv. 72. 746.

²⁾ Ueber Amylnitrit-Diabetes. Diss. Marburg 1874.

³⁾ Breslauer ärztl. Zeitschr. pro 1883. Nr. 3 und 4. S. 14.

Traubenzucker nach Kohlenoxydvergiftung, wurde zuerst von Friedberg¹⁾ beobachtet. Weitere Versuche stellte Senff²⁾ darüber an. Er constatirte, dass die Zuckerausscheidung 30–60 Minuten nach der ersten Einathmung eintritt, aber nur 2 bis 2½ Stunden anhält, ferner dass die Menge des Harns vermehrt ist und viel Eiweiss darin auftritt. Nachdem der Zucker verschwunden, kehrte der Harn wieder zur Norm zurück. Jeanneret³⁾ bestimmte ausserdem die Harnstoffausscheidung dabei, die er vermehrt fand. Er liess Hunde so lange Kohlenoxyd einathmen, bis Tetanus eintrat, dann stellte er die künstliche Respiration an, bis sie wieder zu sich kamen, und wiederholte dies 7 mal hintereinander. Dann schieden die Hunde mehr Harn aus, als normal, und darin 1,5 gr. Zucker im Tag. Derselbe erschien sehr schnell nach der Vergiftung.

Levinstein⁴⁾ hat ferner vom Morphinum eine solche Wirkung oft beobachtet, während zugleich, aber nicht constant, Eiweiss im Harn erscheint, und durch Gährung und Rechtsdrehung den Zuckergehalt bewiesen. Bei Chloralvergiftung tritt nach Levinstein⁵⁾ auch Zucker im Harn auf; v. Mering⁶⁾ hat das Auftreten bei vielen Versuchen an Menschen und Thieren nie beobachtet und bei Morphinumgabe Linksdrehung des Harns constatirt.

Auch nach Einverleibung von Curare, Methyldelphinin⁷⁾ und Milchsäure⁸⁾ ist Zucker im Harn beobachtet worden.

Andere zahlreiche Beobachtungen über das Auftreten von Zucker im Harn nach Eingabe verschiedener Substanzen

¹⁾ Vergiftung durch Kohlendunst 1866, S. 72.

²⁾ Ueber den Diabetes nach Kohlenoxydvergiftung. Dissertation Dorpat 1869.

³⁾ L'urée dans le diabete artificiel. Diss. Bern 1872.

⁴⁾ Berlin klin. Wochenschrift 1875, Nr. 48.

⁵⁾ Ebenda 1876, Nr. 27.

⁶⁾ Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. 8, S. 666.

⁷⁾ Reschop: Zwei auf Diabetes mellitus bezügliche Fragen. (Külz, Beiträge zur Pathologie u. Ther. des Diabetes mell., 2. Bd.)

⁸⁾ G. Goltz: Wirkungen der Milchsäure auf den thierischen Organismus. Dissert. Berlin 1868.

haben sich bei der genaueren Untersuchung als unzutreffend erwiesen. Es sind also bis jetzt nur sehr wenige Substanzen bekannt, nach deren Eingabe bei Thieren Zuckerausscheidung im Harn regelmässig auftritt und zu diesen gehört die Ortho-nitrophenylpropionsäure.

Nach Eingabe von 1--2 gr. derselben, je nach der Grösse des Hundes tritt am ersten oder zweiten Tag Zucker im Harn auf, wie auf die oben beschriebene Weise sicher bewiesen ist. Am 2. oder 3. Tag erreicht derselbe nach mehreren Versuchen seinen Höhepunkt, so dass von einem allerdings sehr grossen Thier 14,8 gr. in 24 Stunden ausgeschieden wurden, dann sinkt der Gehalt bald schnell bald langsam; ersteres, wenn die Thiere später zu Grunde gehen. Mit dem Zucker zugleich tritt Eiweiss auf und nimmt in demselben Maasse, wie ersterer zu und wieder ab, wenn das Thier sich erholt. Auch von der Glycosurie beim Menschen ist ein solches Verhalten constatirt. Frerichs ¹⁾ gibt an, dass bei acuten und chronischen Hirnkrankheiten mit Affection des Bodens des vierten Ventrikels unter 30 Fällen von Glycosurie mit 0,5—2% Zucker im Harn 14mal Albuminurie zugleich von ihm beobachtet wurde. Beim eigentlichen Diabetes mellitus dagegen fand er dies nur selten, und meist waren es complicirte Fälle, in denen es auftrat. Constant ist die Harnmenge in den ersten Tagen vermehrt, während das specifische Gewicht sinkt. Nachdem der Zucker verschwunden ist, wird Menge und specifisches Gewicht des Urins wieder normal. Ist aber das Thier nicht mehr fähig sich zu erholen, so sinkt zwar die Harnmenge, das specifische Gewicht steigt aber nicht, sondern geht immer weiter herunter, wie in einigen Fällen constatirt wurde. Bei manchen Thieren bestand, bis der Zucker verschwand, ein starker Durst, so dass zum Theil die grössere Menge und Verdünnung des Harns auf die zugeführte Wassermenge zurückzuführen war. Andere Hunde zeigten ein vermindertes Wasserbedürfniss, obwohl ihnen reichliche Mengen davon zur Verfügung standen. In einem Falle stieg die Harnmenge bis auf 4050 ccm.

¹⁾ Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 3, S. 403.

und bei einem nicht weiter ausgeführten Versuch sank das specifische Gewicht auf 1007 herab. Wenn die Vergiftung überstanden wird, so fängt das Thier, wenn der Zuckergehalt wieder sinkt, während es vorher matt am Boden gelegen und nichts gefressen hat, wieder an zu stehen und Nahrung zu sich zu nehmen.

Bei den Sectionen der mit Orthonitrophenylpropionsäure vergifteten Thiere war immer Hyperämie der Leber, überhaupt starke Anfüllung der Venen des Körpers zu constatiren, was mit den Befunden, wie sie bei Vergiftungen mit Amylnitrit und ähnlichen Substanzen beobachtet wurden, übereinstimmt. Inwiefern dies mit der Glycosurie und Polyurie im Zusammenhang steht, darauf möchte ich bei dem jetzigen Stand der Untersuchung noch nicht näher eingehen.

Alle diese Erscheinungen sind aber um so interessanter, als die Orthonitrophenylpropionsäure in so naher Beziehung zum Indoxyl und Indol steht, Producten des normalen Stoffwechsels.

Das verschiedene Verhalten von Hunden und Kaninchen der Orthonitrophenylpropionsäure gegenüber.

Schon im normalen Zustande zeigen die im Organismus von Hunden und Kaninchen verlaufenden chemischen Prozesse manche Verschiedenheiten: so scheiden z. B. Hunde Kynurensäure und unterschwefligsaures Natrium im Harn aus, was bei Kaninchen nicht vorkommt. Auch nach Eingabe verschiedener Substanzen hat man Unterschiede in der Ausscheidung bei beiden Thierarten beobachtet: So fanden z. B. Salkowski und Schmiedeberg dies bei Einführung von Säuren und gewissen Ammoniumsalzen. Ein weiteres Beispiel für derartige Verschiedenheiten bietet die Orthonitrophenylpropionsäure dar.

Es lag der Gedanke nahe, dass dies hauptsächlich auf der verschiedenen Ernährung der beiden Thierarten beruhe. Um zu prüfen, ob diese Vermuthung richtig sei, wurden Kaninchen auf animalische Kost angewiesen, so dass ihr Harn, der bei der normalen Pflanzennahrung alkalisch reagirte,

sauer wurde. Dies wurde auf zweierlei Weise erreicht: durch Hungernlassen einige Tage hindurch, so dass sich die Thiere von ihrem eigenen Körper nährten, und durch Fütterung mit Milch.

Versuch 5. Ein Kaninchen von 1,5 gr. Gewicht, das 3 Tage gehungert hatte und dessen Harn daher stark sauer reagierte, bekam 2 gr. der Substanz per os. Nach 2 Stunden trat etwas Diarrhoe auf, der Harn zeigte die Indigoreaction und etwas Eiweiss. Am nächsten Tag war das Thier gelähmt, fiel auf die Seite beim Laufen und wollte vorgelegten Kohl nicht fressen. Der Harn, welcher spärlich und concentrirt war, bildete mit der Jaffe'schen Reaction sehr viel Indigo und enthielt keine Sulfate mehr, sondern nur noch Aetherschwefelsäure. Das Thier starb etwas über 24 Stunden nach der Eingabe. In der Niere fand ich bei der mikroskopischen Untersuchung die Harnkanälchen zum Theil mit Blut gefüllt. Das Thier war allerdings etwas schwach, die Gabe etwas gröss, aber Thiere von derselben Grösse mit normaler Nahrung hielten Gaben von 2 gr. ganz gut aus.

Versuch 6. Es wurde nun noch ein solcher Versuch gemacht. Einem starken Kaninchen, das 4 Tage gehungert hatte, daher stark sauren Harn hatte, dabei aber gut bei Kräften war, wurde 1 gr. der Substanzen gegeben. Es trat darauf weder an demselben noch an dem darauffolgenden Tag Blut oder Eiweiss im Urin auf, eine Lähmung war auch nicht wahrzunehmen, doch war es etwas matter, als vor der Eingabe; der Harn drehte, mit Bleiacetat entfärbt, die Polarisationsebene in 2 dem. langer Röhre im Halbschattenapparat von Laurent $0,6^{\circ}$ nach links, und enthielt ziemlich viel Indoxyl.

Versuch 7. Ferner wurden einem mehrere Tage lang mit Milch gefütterten Kaninchen von 2,3 kgr. Gewicht, dessen Harn stark sauer reagierte, $1\frac{1}{2}$ gr. des Natriumsalzes der Substanz gegeben, nachdem vorher die Schwefelsäureausscheidung im Harn bestimmt war. Sie war nur gering, da es von der Milch nur das Nöthigste zu sich genommen hatte. Am nächsten Tag war das Thier träge, lief schlecht und

frass nur sehr wenig. Der Harn enthielt kein Eiweiss und drehte bei einer Rohrlänge von 2 dm. $0,5^\circ$ nach links. Allmählich erholte es sich in den darauffolgenden Tagen. Die Schwefelsäureausscheidung war folgende:

Tag.	Harn- menge in ccm.	Specifi- sches Ge- wicht.	Schwefelsäure in gr.			a : b
			a) prä- formirte.	b) ge- bundene.	c) ge- sammt.	
Normal	167	1016	0,0684	0,0307	0,099	2,2
1	160	1012	0,0000	0,0854	0,085	0
2	75	1026	0,0432	0,0305	0,073	1,4

Die Aetherschwefelsäuremenge dieses Thieres, das $1\frac{1}{2}$ gr. der Säure erhalten hatte, ist im Ganzen geringer, als die Aetherschwefelsäureausscheidung bei einem normal ernährten Kaninchen, das nur 1 gr. erhielt (vergl. Versuch 1). Dies ist bedingt durch den Umstand, dass das erstgenannte Kaninchen infolge der Milchmahrung sich in schlechtem Ernährungszustand befand, so dass die im Organismus vorhandene Schwefelsäure zur Bindung des Indoxyls nicht ausreichend war, wesshalb ein Theil des letzteren in Form einer drehenden Verbindung, wahrscheinlich gepaarten Glyceronsäure auftrat. Dies erklärt auch die frühere Beobachtung, dass der Harn des Kaninchens im Versuch 1 optisch inactiv war.

Bei sauerem Harn äussert also die Orthonitrophenylpropionsäure eine etwas stärkere Wirkung auf den Kaninchenorganismus, doch ist sie nicht so evident, um die Verschiedenheit im Verhalten der Kaninchen und Hunde der Substanz gegenüber zu erklären und auf die verschiedene Nahrung und dadurch bedingte verschiedene Stoffwechselproducte vollständig zurückzuführen.

Andererseits war aber noch festzustellen, ob nicht beim Hund die Wirkung der Orthonitrophenylpropionsäure, welche sich hier wesentlich als ein Angriff auf die Nieren äussert, dadurch geändert würde, dass man diese Thiere während der Zeit der Wirkung alkalischen Harn secerniren liesse. Das beste Mittel dazu schien die Eingabe von essigsaurem Natrium

in täglichen Dosen von 5 gr. zu sein; denn dieses geht im Organismus in kohlensaures Natrium über und bedingt so, durch die Nieren ausgeschieden, alkalische Reaction des Harns.

Versuch 8. Nachdem einem mittelgrossen Hund zwei Tage hindurch je 5 gr. essigsauen Natriums mit dem Fleisch gegeben worden war, reagirte der Harn dauernd alkalisch. Es wurde ihm nun 1 gr. der Orthonitrophenylpropionsäure als Natriumsalz mit der Schlundsonde gegeben, zugleich mit dem Futter jeden Tag 5 gr. Natriumacetat verabreicht. Die folgende Tabelle veranschaulicht die Menge und das specifische Gewicht des Harns, sowie den Gehalt an Zucker in den Tagen nach der Eingabe:

Tag.	Harnmenge in ccm.	Specifisches Gewicht.	Zuckermenge in gr.
1	910	1034	8.035
2	1015	1033	10.759

Gleich am ersten Tag trat Zucker auf zusammen mit einer beträchtlichen Menge von Eiweiss, der Harn reagirte alkalisch; das Thier soff dabei einen Liter Wasser. Am 2. Tag stieg die Harnmenge, zugleich der Zuckergehalt, während das specifische Gewicht des Urins sank. Der Hund frass und soff nichts, und brach das ihm mit der Schlundsonde gegebene Natriumacetat wieder aus. Am 3. Tag war keine Drehung mehr zu constatiren, der Harn war auch bedeutend mit Erbrochenem untermischt, Eiweiss war in ziemlicher Menge darin enthalten. Die Hinterbeine waren gelähmt. Auch am 4. Tag nach der Eingabe erbrach das Thier viel, eine Portion Natriumacetat mit der Schlundsonde gegeben, gab es gleich wieder von sich. Am 5. Tag trat Diarrhoe auf, der Hund hatte anscheinend keinen Harn gelassen. Auch am 6. verhielt er sich so und ging dann am 7., am ganzen Körper gelähmt, zu Grunde. Die Section ergab die Blase mit hellgelbem Urin gefüllt, der sauer reagirte, keine Drehung am Polarisationsapparat zeigte. Blut war nicht darin ent-

halten, dagegen ziemlich viel Eiweiss vorhanden. Die Körpermuskeln waren blutreich und sehr feucht. Hyperaemie der Leber, parenchymatöse Nephritis und starke Anfüllung des Herzens mit Blut, waren auch hier zu constatiren.

Das Thier des eben beschriebenen Versuchs war ungefähr so gross und kräftig, wie das im Versuche 4, und hatte dieselbe Menge Substanz erhalten. Es war demnach insofern eine günstige Wirkung der Eingabe des essigsauren Natrium und der daraus hervorgehenden Alkalescenz des Harns zu sehen, als der erstere erst 6 Tage nach der Eingabe starb und kein Blut im Urin entleerte, während der Pudel in Versuch 4, dessen Harn sauer war, schon am vierten Tag zu Grunde ging nach einer Nierenblutung. Dagegen war die Zuckermenge grösser, die der Hund mit alkalischem Harn ausschied.

Die Verschiedenheit der Wirkung der Orthonitrophenylpropionsäure scheint demnach bis zu einem gewissen Grade wohl von der verschiedenen Art der Nahrung beeinflusst zu werden; denn Kaninchen, deren Harn durch Hungern oder animalische Nahrung sauer gemacht war, wurden durch Gaben, die sonst ganz gut vertragen wurden, in ihrem Befinden gestört, zeigten zum Theil auch Lähmungserscheinungen und Nierenblutung. Aber auch unter diesen Umständen vertrugen sie viel grössere Quantitäten der Säure als Hunde. Es ist ferner noch möglich, dass die schwächere Wirkung der Orthonitrophenylpropionsäure, welche Kaninchen in den Magen gebracht wird, dadurch zu erklären ist, dass die in die festen Massen, die Magen und Darm erfüllen, imbibirte Lösung nicht so schnell resorbirt wird, wie vom Magen und Darm des Hundes, und infolge davon durch Reductions- oder andere Prozesse, die im Darmkanal verlaufen, in unschädlichere Producte umgewandelt wird. Jedenfalls ist, wie schon die Versuche von Ehrlich lehren, die Kaninchen subcutan beigebrachte Orthonitrophenylpropionsäure schon in 6 mal kleinerer Dosis von intensiverer Wirkung.

Drei Punkte sind es also, in denen das Verhalten des Kaninchenorganismus sich von dem des Hundes der Orthonitrophenylpropionsäure gegenüber unterscheidet:

1. Bei mittelgrossen Hunden erfolgt der Tod schon nach einer Gabe, die ein Drittel von der beträgt, bei der sich ein starkes, normal mit Pflanzenkost ernährtes Kaninchen noch ganz wohl befindet und keine üblen Folgen zeigt, es sei denn, dass die tägliche Eingabe solcher Dosen längere Zeit fortgesetzt würde, wobei dann eine gewisse cumulative Wirkung in allmählich auftretender Schläfrigkeit, Diarrhoe, Kraftlosigkeit und Abmagerung sich einstellt. Hunde von starker Constitution können solche Gaben überstehen, werden aber bedeutend krank und nur langsam wieder vollständig hergestellt.

2. Bei Hunden tritt dabei unter allen Umständen Eiweiss im Harn auf, während dies bei Kaninchen, auch wenn sie mit Milch gefüttert wurden, nie beobachtet wurde. Nur bei Kaninchen, die bei grosser Schwäche und saurem Harn die gewöhnliche Gabe bekamen, traten Nierenblutungen auf und daher auch Eiweiss im Harn. Dasselbe fand schon bei geringen, subcutan injicirten Mengen statt. Auch bei Hunden erschien Blut manchmal im Urin bei schweren, schnell verlaufenden Vergiftungen.

3. Der Hundeharn enthält einige Zeit nach der Eingabe der Orthonitrophenylpropiolsäure, wenn die Gabe nicht sehr klein ist, Zucker, während beim Kaninchen nie in diesem Fall eine Rechtsdrehung der Polarisationssebene sich zeigte, in einigen Fällen trat im Gegentheil entschiedene Linksdrehung auf. Nur einmal fand sich, nach Eingabe von 1,5 gr. der Substanz bei einem Hund kein Zucker im Urin ein. Doch war es ein sehr grosses, kräftiges Thier und daher die Dosis wohl etwas zu klein, nach Eingabe fernerer 2 gr. erschien er daher auch alsbald.

Die im Harn nach Orthonitrophenylpropiolsäureeingabe auftretenden Indigo bildenden Substanzen.

1. Die Indoxylschwefelsäure.

Es ist schon im Eingange mitgetheilt worden, dass eines der im Harn auftretenden Umwandlungsproducte der Orthonitrophenylpropiolsäure die Eigenschaften der Indoxyl-

schwefelsäure zeigt. Um aber den sicheren Nachweis zu führen, dass beide Substanzen identisch sind, war es erforderlich, das indoxylschwefelsaure Kalium auch in diesem Falle zu isoliren. Zu diesem Zweck wurde der Harn des Kaninchens, das allmählich 27 gr. erhielt, jeden Tag bis zum dünnen Syrup eingedampft, mit 96 pCt. Alkohol in einen Kolben gespült und darin gesammelt. Dann wurde die ganze Menge nach der Methode von Baumann und Brieger¹⁾ behandelt, indem die Salze möglichst durch Alkohol niedergeschlagen, dann aus der Lösung, der 1 Liter Aether zugesetzt war, mit alkoholischer Oxalsäurelösung in der Kälte der Harnstoff gefällt, der Niederschlag abfiltrirt, das Filtrat schnell mit kohlensaurem Kalium neutralisirt, wieder filtrirt und langsam zum dünnen Syrup verdunstet wurde. Mit absolutem Alkohol gefällt und filtrirt, wurde die tiefdunkelrothe Lösung mit einer grossen Menge Aether gefällt und einige Zeit stehen gelassen. Es setzten sich so schmierige Massen ab, die mit Alkohol ausgekocht wurden. Die Lösung wurde wieder mit Aether gefällt, der entstehende Niederschlag mit heissem Alkohol extrahirt und die Lösung stehen gelassen, worauf sich Krystalle und Schmieren ausschieden. Durch öfteres Auskochen mit Alkohol, Fällen der Lösung mit Aether und Stehenlassen in der Kälte gelang es so zuletzt Krystalle zu erhalten, die, im trockenen Reagirrohr erhitzt, purpurne Indigodämpfe unter Auftreten des charakteristischen Geruchs gaben. Mit Salzsäure und Bariumchlorid erwärmt, bildeten sie einen Niederschlag von schwefelsaurem Barium, bestanden also aus indoxylschwefelsaurem Kali. Durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol wurde dieses Salz in schönen farblosen Blättchen erhalten. Die Isolirung wurde in hohem Maasse erschwert durch die bei den Fällungen auftretenden Schmieren, daher war auch die Ausbeute ziemlich gering.

Es wurde daher nach einer besseren, schneller zum Ziel führenden Methode gesucht. Zu diesem Zweck wurden ungefähr 50 gr. der Substanz an verschiedene Kaninchen verfüttert. Der auf dieselbe Weise bereitete alkoholische Auszug

¹⁾ A. a. O.

des eingedampften Harns wurde, nachdem alle Salze möglichst durch Alkohol gefällt und abfiltrirt waren, mit einem gleichen Quantum Aether gefällt. Nach 24 Stunden hatte sich ein dicker, zäher Syrup auf dem Boden abgesetzt, der auch einzelne Krystalle enthielt. Die überstehende alkoholisch-ätherische Lösung gab mit Salzsäure und Eisenchlorid eine viel stärkere Indigoreaction als die abgesetzte Masse. Die erstere wurde nun mit einer concentrirten alkoholischen Oxalsäurelösung gefällt, bis kein neuer Niederschlag bei weiterem Zusatze derselben entstand, schnell abfiltrirt und sogleich mit concentrirter Lösung von kohlen-saurem Kalium bis zur schwach alkalischen Reaction versetzt. Das gebildete oxalsaure Kalium wurde nach einiger Zeit abfiltrirt, der Rückstand mit Alkohol ausgewaschen, vom Filtrat zunächst der Aether abdestillirt, wobei genau darauf geachtet wurde, dass die Lösung nicht sauer wurde. Nachdem so die grösste Menge des Aethers entfernt war, wurde der Rückstand unter stetem Erhalten der alkalischen Reaction durch tropfenweisen Zusatz von Kalilauge auf dem Wasserbad eingeeengt, die dabei sich noch ausscheidenden Salze abfiltrirt und das Filtrat bis zur dicklichen Consistenz eingedampft. Alsdann wurde der Rückstand, mit 1 Liter 99,8% Alkohol versetzt, in einem Kolben 24 Stunden stehen gelassen. Es hatte sich dann ein zum Theil krystallinischer Niederschlag gebildet, der der Hauptmenge nach aus anorganischen Salzen bestand. Doch war auch indoxylschwefelsaures Kalium in ziemlich reiner Form darin vorhanden; denn, im trockenen Reagirrohr mässig erhitzt, gaben die Krystalle unter Auftreten des charakteristischen Geruchs purpurne Dämpfe von Indigo, die sich in den kälteren Theilen des Rohrs mit blauer Farbe niederschlugen. Es wurde daher der ganze Niederschlag abfiltrirt und mit 96% Alkohol ausgekocht. Am nächsten Tage hatte sich aus der Lösung eine grössere Menge von indoxylschwefelsaurem Kalium in schönen Blättchen abgeschieden, die durch mehrmaliges Umkrystallisiren rein erhalten wurden. Die Mutterlaugen, mit Aether gefällt, lieferten auch noch Etwas des reinen Salzes. Die Lösung, die mit dem 99,8% Alkohol

auf die oben erwähnte Weise erhalten war, wurde mit einem grösseren Quantum reinen Aethers gefällt. Zunächst schieden sich schmierige Massen ab; daher wurde die überstehende Lösung schnell abgossen und in der Kälte einen Tag stehen gelassen. So bildeten sich an den Wänden des Gefässes und am Boden Drusen von Krystallblättchen. Nachdem einige Tage lang der Krystallisationsprocess gedauert hatte, wurde die alkoholisch-ätherische Lösung abgossen, die Krystalle aus heissem Alkohol mehrmals umkrystallisirt. So wurden mehrere Gramm indoxylschwefelsauren Kaliums gewonnen, das in allen Eigenschaften insbesondere auch in der Löslichkeit und Krystallform mit dem nach Indolfütterung aus dem Harn dargestellten Präparat, wie eine directe Vergleichung beider lehrte, übereinstimmte.

Nach meinen Erfahrungen lässt sich das indoxylschwefelsaure Kalium, wenn es nicht in geringen Mengen vorhanden ist, auf die eben beschriebene Weise am besten darstellen. Es dürfte daher angezeigt sein, diese Darstellungsmethode in gedrängter Kürze, wie folgt, zusammenzufassen:

Der zum dünnen Syrup abgedämpfte Harn wird mit 96% Alkohol versetzt, so lange der entstehende Niederschlag noch vermehrt wird. Die abfiltrirte alkoholische Lösung wird mit dem gleichen Volumen Aether von 0,722 versetzt, die nach 24 Stunden abgossene, klare Flüssigkeit mit concentrirter alkoholischer Oxalsäurelösung in der Kälte gefällt, so lange ein Niederschlag entsteht, schnell filtrirt und mit concentrirter Lösung von kohlensaurem Kalium bis zur schwach alkalischen Reaction versetzt. Nach nochmaliger Filtration wird der Aether von der Lösung abdestillirt, der Rest zum dicklichen Syrup eingedampft, dieser mit der 15—20fachen Menge 99,8% Alkohols in der Kälte aufgenommen und in einem verschlossenen Gefäss einen Tag stehen gelassen. Als dann wird der Niederschlag abfiltrirt, mit 96% Alkohol ausgekocht und die Lösung zur Krystallisation stehen gelassen. Das Filtrat wird mit Aether gefällt, von den zuerst ausfallenden Schmierern schnell abgossen und in der Kälte längere Zeit stehen gelassen. Es scheiden sich dann ebenso, wie

aus dem alkoholischen Auszug des Niederschlags, bald Blättchen von indoxylschwefelsaurem Kalium aus, die durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol weiter zu reinigen sind.

Aus dem nach Phenetolfütterung ausgeschiedenen Harn hatte Kossel die Chinäthonsäure isolirt und in letzter Zeit gefunden, dass sie mit Aetherschwefelsäuren von Phenolen in kaltem Wasser unlösliche Bariumdoppelsalze bildet, was um so bemerkenswerther ist, als die Bariumsalze der beiden Säuren für sich in Wasser lösliche Verbindungen darstellen ¹⁾. Da man bis jetzt von Aetherschwefelsäuren des Harns in Wasser unlösliche Verbindungen noch nicht kennt, so bietet diese Beobachtung ein wichtiges Hülfsmittel für die Isolirung der Aetherschwefelsäuren überhaupt dar. Es lag daher nahe zu versuchen, ob die reine Indoxylschwefelsäure auch eine ähnliche Doppelverbindung eingehe. Hr. Dr. Kossel hatte die Freundlichkeit, für diesen Zweck eine kleine Quantität von chinäthonsaurem Kalium zur Verfügung zu stellen, wofür ich ihm zu bestem Dank verpflichtet bin. Die mit Chlorbarium versetzte Lösung von chinäthonsaurem Kalium wurde mit der wässrigen Lösung des indoxylschwefelsauren Kaliums zusammengebracht. Nach wenigen Minuten bildete sich ein farbloser krystallinischer Niederschlag in reichlicher Menge, der aus heissem Wasser umkrystallisirt beim Erkalten grosse, blätterige und spiessige Krystalle des Doppelsalzes lieferte. Die Barium- und Schwefelbestimmung ergab Werthe, die fast genau für die Zusammensetzung



stimmen.

Analyse:	gefunden:	berechnet:
Ba:	20,37%	20,2%
SO ₄ :	14,27%	14,18%

Diese Bestimmung wurde folgendermassen ausgeführt. Die reinen Krystalle des Doppelsalzes wurden in warmem

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie 7, 292.

Wasser gelöst und mit Salzsäure mehrere Stunden auf dem Wasserbad erwärmt; bald färbte sich die Lösung grün und entwickelte einen starken Fäkalgeruch, allmählich ging die Farbe in Braunroth über und es bildete sich ein Niederschlag von schwefelsaurem Barium, der abfiltrirt, geglüht und gewogen wurde. Derselbe entsprach aber nicht der oben erwähnten Formel, sondern blieb bedeutend dahinter zurück. Als dann das vollständig klare Filtrat, in zwei gleiche Theile getheilt, in der einen Portion mit Chlorbarium, in der anderen mit Schwefelsäure versetzt wurde, bildeten sich in beiden Theilen gleich Niederschläge von schwefelsaurem Barium, die abfiltrirt, geglüht und gewogen wurden. Es stellte sich heraus, dass die Niederschläge fast genau gleich viel wogen, dass sie addirt genau das fehlende schwefelsaure Barium darstellten. Dieses Verhalten wurde in einer zweiten Analyse bestätigt. Bei der einen Analyse war länger mit Salzsäure erwärmt worden, als in der anderen, in der ersteren war das durch Salzsäure allein gefällte schwefelsaure Barium erheblich grösser im Verhältniss zu dem durch Chlorbarium oder Schwefelsäure niedergeschlagen, als in letzterem. Dieses merkwürdige Verhalten werde ich noch näher untersuchen, ehe ich eine Erklärung versuche.

2. Die Indoxylglycuronsäure.

Es ist eine oft gemachte Beobachtung, dass normaler oder pathologischer Harn vom Menschen ein blaugefärbtes Sediment bildete; der blaue Farbstoff hat sich in den Fällen, wo er genauer untersucht wurde, als Indigo herausgestellt. Der Harn von Thieren, denen grössere Mengen von Indol beigebracht sind, zeigt dieselbe Erscheinung in erhöhtem Maasse und liefert infolge Fermentation erhebliche Mengen Indigo, die nicht durch Zersetzung der Indoxylschwefelsäure gebildet sein können. Ueber die Natur dieser zweiten indigo-bildenden Substanz ist Genaueres bis jetzt nicht bekannt. Nur Schmiedeberg ¹⁾ hat die Vermuthung ausgesprochen,

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd XIV, S. 307.

dass diese Substanz identisch sei mit der zur Zeit noch nicht bekannten Indoxylglycuronsäure.

Auch der Harn nach der Eingabe der Orthonitrophenylpropionsäure enthält, wofern nicht sehr kleine Mengen der Säure gegeben sind, ausser den braunen Farbstoffen und aromatisch riechenden (o-Amidobenzaldehyd?) Stoffen noch eine andere Substanz, die ich noch nicht erwähnt habe. Diese ist besonders im Harn der Kaninchen, der zugleich Linksdrehung zeigte und stärker reducirte, enthalten. Sie ist viel zersetzlicher als die Indoxylschwefelsäure und zersetzt sich schon beim Stehen an der Luft durch einen Fermentationsprocess. Bei diesem Vorgang werden stets reichliche Mengen von Indigo gebildet und auch hier nicht auf Kosten der Indoxylschwefelsäure. Dies geht am besten aus einem Versuch hervor, bei welchem ein vorher filtrirter Harn beim Stehen an der Luft eine weit grössere Menge Indigo abschied, als durch die zugleich darin vorhandenen Aetherschwefelsäuren hätte gebunden sein können.

In meiner vorläufigen Mittheilung erwähnte ich diese linksdrehende Substanz. Külz¹⁾ hat neuerdings Linksdrehung des Harns auch nach Indoleingabe beobachtet.

Durch weitere Versuche werde ich bemüht sein, die oben beschriebenen zum Theil noch unvollständigen Versuche weiter auszuführen und, da auch mehrere andere Substanzen der Zimmtsäurereihe unser Interesse in gleichem Maasse in Anspruch nehmen, so werde ich auch darauf meine Untersuchungen ausdehnen.

¹⁾ Archiv für die gesammte Physiologie, Bd. 30, S. 485.