

Beiträge zur Spaltung der Säure-Ester im Darm.

Von

Dr. Herm. Karl Ludw. Baas aus Worms a. Rh.
(Inaug.-Dissertat.)

(Der Redaction zugegangen am 12. März 1890.)

Das Studium der Spaltungen der Säure-Ester im Darmlänge hängt eng zusammen mit der Frage nach der Verdauung der Fette; sie war der Ausgangspunkt sowohl für die Untersuchungen über die Spaltung der eigentlichen Nahrungsfette, wie über diejenige der ihnen ähnlich construirten Ester aromatischer Säuren, zu deren Erforschung man in letzter Zeit geschritten ist. Denn den Vorgang und die Grösse der Spaltung an den eigentlichen Fetten im lebenden Organismus zu verfolgen hat die Schwierigkeit, dass die Spaltungsproducte nur zum Theil unter den Ausscheidungen des Körpers aufzufinden sind, indem sie eben als Nahrungsstoffe im Körper selbst verbraucht werden; bei den aromatischen Verbindungen hingegen gelingt es leichter, einen oder auch beide Componenten in dem Durchgang durch den Organismus zu verfolgen.

Der Erste, der die Spaltungen der Säure-Ester, speciell der Fette, in Angriff nahm, war Cl. Bernard; seine frühesten Versuche und ihre Ergebnisse hat er in der im Jahre 1856 erschienenen Schrift: «Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestives, particulièrement dans la digestion des matières grasses neutres» gesammelt und gegen die bald ihm gemachten Einwürfe vertheidigt.

Cl. Bernard wurde beim vergleichenden Studium der Verdauung bei Herbi- und Carnivoren durch das bei beiden Thierarten verschiedene Verhalten der Chylusgefäße gegenüber den neutralen Fetten zur Untersuchung der Bedeutung des Pancreas geführt. In der Folge fand er als spezifische Wirkung des pancreatischen Gewebes und Secretes auf die Fette ausser der Bildung einer äusserst feinen Emulsion die Spaltung der neutralen Fette: *le tissu et le suc pancréatique acidifient rapidement les graisses neutres, en les dédoublants en glycérine et acide gras*¹⁾. Eine Bestätigung fand dieser Satz durch Berthelot's bekannten Versuch²⁾, wo er einige Decigramme des von ihm künstlich dargestellten Monobutyryns mit 20 gr. Pancreassecret 24 Stunden lang bei einer Temperatur von 30—40° stehen liess und eine fast vollständige Spaltung in Buttersäure und Glycerin beobachtete.

Betreffs der Grösse der Spaltung des Fettes im Darm des lebenden Organismus wies jedoch schon Bernard die Auffassung zurück, «*que la graisse, pour être digérée, doit nécessairement être dissociée dans ses éléments*»³⁾; vielmehr kam er zu dem Schluss, «*que le dédoublement de la graisse, qui est un phénomène si caractéristique du suc pancréatique, quand on examine son action isolée en dehors de l'économie, semble devenir un fait très-secondaire ou même nul dans l'intestin*»⁴⁾. Und weiterhin: «*En résumé, l'action essentielle du suc pancréatique en ce qui concerne la digestion des matières grasses, semble se borner à rendre ces substances miscibles aux liquides intestinaux et capables de mouillier les villosités intestinales, afin qu'elles pussent pénétrer dans les voies de l'absorption.*»

Die Bedeutung der geringen Spaltung der Fette im Darm liegt nach Bernard also nur darin, dass die Emulsionierung bei Gegenwart von Fettsäuren vollkommener vor sich geht,

1) Loc. cit., S. 17 und 69.

2) Annales de Chimie et de Physique, 3^{me} série, tome XLI, p. 272—277.

3) Loc. cit., S. 91.

4) Loc. cit., S. 93.

und hierdurch die Resorption des bei Weitem zum grössten Theile ungespaltenen Fettes wesentlich begünstigt wird.

Dass die gebildeten Seifen ebenfalls resorbirt werden können, bewies dann Radziejewski¹⁾, der bei Verfütterung von Seifen an Hunde Ansatz von Körperfett constatirte. Noch schlagender wurde in dieser Hinsicht der Nachweis der verfütterten Erucasäure im angesetzten Körperfett²⁾.

Nachdem nun eine Spaltung der Fette überhaupt, sowie die Möglichkeit der Resorption der gebildeten Producte sicher constatirt war, fiel die Bedeutung der Fettzerlegung wesentlich mit der Frage zusammen, in welchem Umfang die Spaltung, und wie weit etwa nur einfache Resorption stattfände: ferner, welche Verwerthung im Organismus die gebildeten Producte fänden.

Hier griffen nun unter anderen wesentlich die Versuche von J. Munk ein³⁾, der nach seinen Fütterungsversuchen mit reinen Fettsäuren zum Schlusse gelangt, «dass kaum etwas dagegen anzuführen sein würde, wenn man annähme, dass auch in der Norm die Fette im Darmrohr durch das Pancreas- und Fäulniss-Ferment in Fettsäure und Glycerin zersetzt und diese Spaltungsproducte nach ihrem Uebertritt in die Resorptionswege wieder zu Fett regenerirt würden». Doch möchte er betonen, «dass sich aus dem Nachweis der Möglichkeit eines derartigen Vorganges für die Fettresorption noch kein bindender Schluss dahin ergäbe, dass in der Norm auch jedes Fetttheilchen dieser Spaltung im Darm thatsächlich unterliege.

Bestimmter als Munk sprach A. Will als Ergebniss seiner Versuche an Fröschen den Schluss aus, «dass die Fette nicht in Form von Emulsion als Fettkügelchen aufgenommen würden, sondern dass sie innerhalb des Darmrohres zuerst zersetzt und dabei in Fettsäure und Glycerin

¹⁾ Virchow's Archiv, Bd. 43, 1868.

²⁾ Minkowski, Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. 21, S. 373.

³⁾ Virchow's Archiv, Bd. 80, 1880.

verwandelt würden, welche, in Wasser löslich, auf dem Wege der Diffusion in das Epithelprotoplasma eindringen, um da selbst auf's Neue als Fettregeneratoren zu dienen¹⁾).

Darnach nahm hauptsächlich Kühne an, dass alle Fette bei der Verdauung der Spaltung unterworfen seien; andererseits schrieb Maly²⁾: «Dass die Spaltung der Fette im Darm nicht von Belang ist, geht aus älteren und besonders aus den neueren Chylusuntersuchungen von Zawilski hervor, nach welchen in der Lymphe des Milchbrustganges vorzüglich unverseiftes Fett enthalten ist.»

Somit hatten die Versuche mit den Fetten die Spaltung an sich ausserhalb des Organismus und in gewissem Maasse auch innerhalb desselben unzweifelhaft nachgewiesen; den Vorgang im Organismus quantitativ zu verfolgen war aber noch nicht geglückt, und ein eindeutiger Schluss noch nicht ermöglicht.

Daher versuchte Nencki auf einem anderen Wege der Lösung der Frage näher zu kommen³⁾; aus dem eingangs angegebenen Grunde wählte er zu seinen Versuchen nicht die Fette, sondern analoge Verbindungen mit einem oder auch zwei aromatischen Componenten, die im Organismus nicht weiter oxydirt, daher verhältnissmässig leicht quantitativ nachgewiesen werden können. Folgende Tabelle veranschaulichte die Ergebnisse seiner Versuche:

	Grösse der Spaltung.			
	ausserhalb des Organs.	beim Menschen.	beim Hund.	beim Kaninchen.
Tribenzoicin	60% u. 97%	97%	61,6 u. 54%	—
Bernsteinsäure-Phenolester	56%	—	—	84%
Benzoësäure-Phenolester .	9,2 u. 14,5%	—	—	—
Salicylsäure-Resorcinester.	Nachweis der Spaltung nicht gelungen.			

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. 20, 1879.

²⁾ Chemie der Verdauungssäfte u. d. Verdauung, in Hermann's Handbuch der Physiol., V. Bd., II. Th., S. 197 ff.

³⁾ Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 16, 1885, S. 367 ff.

Bei diesen Versuchen konnte also in verschiedenen Fällen eine vollständige oder nahezu vollständige Spaltung der Ester constatirt werden; «doch wäre es voreilig, diese Spaltung als eine allgemeine hinzustellen»¹⁾. Weitere Spaltungsversuche mit quantitativen Angaben habe ich in der Litteratur nicht finden können; dagegen wird angegeben²⁾, dass ebenfalls in ihre Componenten zerlegt werden:

Salicylsaures α - und β -Naphthol,
 » Thymol,
 » α -Dioxynaphthalin,
 » Hydrochinon,
 » Phenol [Salol],
 Kohlensaures Phenol zu 68,33%.

Ferner gibt Schmiedeberg in seinem Lehrbuch der Arzneimittellehre, II. Auflage, 1888, S. 119 an, dass Benzoësäureglycerinäther im Darm gespalten werde, so zwar, dass in den Fäces noch freie Benzoësäure nachgewiesen werden konnte.

Von Versuchen über Körper ohne aromatischen Paarling sind nur solche von A. Heritsch veröffentlicht worden³⁾: doch «wagt derselbe nicht, eine Zersetzung anzunehmen».

Auf Anrathen von Herrn Professor E. Baumann entschloss ich mich, die Frage der Zerlegung einer erneuten Prüfung zu unterziehen; ich wählte hierzu einige Ester der Salicylsäure (denen ich noch das Salicylamid anfügte), die nach zwei Seiten zu solchen Untersuchungen geeignet sind: trat eine Spaltung ein, so war es nicht schwer, die Krystalle der Salicylursäure darzustellen und einer Wägung zu unterziehen; was hingegen der Spaltung nicht anheimfiel und unzersetzt resorbirt wurde, konnte, im Harn in Verbindung

¹⁾ Loc. cit., S. 383.

²⁾ M. Lesnik, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 24, S. 167—179.

³⁾ Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1875, No. 28. Ueber die zersetzende Einwirkung des pancreatischen Glycerinauszuges auf Essigsäureäther.

mit Schwefelsäure ausgeschieden, leicht quantitativ bestimmt werden. Dass auf die letztere Bestimmung die abgespaltene Salicylsäure nicht hinderlich einwirken konnte, da sie nicht als Aetherschwefelsäure im Harn ausgeschieden wird, war nach den Untersuchungen von Baumann und Herter bekannt¹⁾).

Meine Versuche wurden meist an Hunden angestellt, die täglich 1 Pfund des sogen. Hundekuchens und 1 Liter Wasser erhielten und in einem mit Blech ausgeschlagenen Kasten gehalten wurden, der es ermöglichte, den Harn ohne Verlust, sowie die Fäces aufzufangen. Die zur Untersuchung gelangenden Körper erhielt der Hund theils in Gelatine kapseln, theils als Pulver unter die Nahrung gemischt. Da auf die Saloleingabe hin nach ca. 6 Stunden Erbrechen eintrat, wobei ein grosser Theil des verfütterten Salols wieder entleert wurde, so entschloss ich mich, diese Versuche an mir selbst anzustellen. Während der Versuchszeit war die Ernährung eine möglichst gleichmässige gemischte Kost.

Die Bestimmung der Schwefelsäure im Harn geschah nach der von Baumann angegebenen Methode:

Eine vom vereinigten, eiweissfreien Tagesharn abgemessene Menge wurde mit destillirtem Wasser auf das Doppelte verdünnt, mit Essigsäure leicht angesäuert und mit Chlorbaryum im Ueberschuss versetzt; der so erhaltene Niederschlag wurde nach dem Absetzen auf einem aschefreien Filter abfiltrirt, mit verdünnter Salzsäure ausgewaschen, getrocknet, geglüht und gewogen. Die vereinigten Filtrate wurden mit concentrirter Salzsäure stark angesäuert, eine halbe Stunde gekocht, und der sich so bildende zweite Niederschlag der nun abgespaltenen Schwefelsäure in derselben Art wie der erste bestimmt. Die so erhaltenen Werthe sind in den Tabellen mit A (aus der ersten) und B (aus der zweiten Bestimmung) bezeichnet; der Quotient beider $B : A$ bestimmt den Grad der Fäulnis- und Spaltungs-Vorgänge im Darm. Die durch die Wägung gewonnenen Werthe wurden auf

¹⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 1, 1878, S. 253 ff.

Schwefelsäure umgerechnet und daraus die Tagesmenge beider Ausscheidungsgrößen bestimmt.

Die Bestimmung der im Harn ausgeschiedenen Salicylsäure-Verbindungen geschah auf folgende Weise:

1. Da alle in Betracht kommenden Substanzen durch Aether leicht wässrigen Flüssigkeiten entzogen werden, so wurde zur Prüfung, ob ein Theil der verfütterten Substanz unverändert in den Harn übergang, der frische Harn mit Aether ausgeschüttelt; der Aetherauszug wurde mit kohlensaurem Natron alkalisch gemacht, ausgeschüttelt und der Aether im Scheidetrichter abgetrennt; dann wurde der Aether verdunstet, der Rückstand in wenig Alkohol aufgenommen und mit Eisenchlorid geprüft.

2. Bestimmung der Salicyl- resp. Salicylursäure.

Wenn aus der an den Organismus verfütterten Salicylsäureverbindung Salicylsäure abgespalten wurde, so musste diese als Salicylursäure im Harn erscheinen. Zum Nachweis dieser Mengen wurde in folgender Weise verfahren:

Eine abgemessene Menge des Harnes wurde in der Kälte mit verdünnter Salzsäure angesäuert und sofort wiederholt mit Aether ausgeschüttelt; die Ausschüttelung wurde in wenigen Minuten vollendet. Hierdurch wird erreicht, wie ich mich auch durch besondere Versuche zuvor überzeugt hatte, dass man zwar die Salicylursäure vollständig in den Aetherextract überführt, ohne dass die im Harn enthaltenen Aetherschwefelsäuren der Salicylsäure-Ester und des Salicylamids eine Spaltung erfahren; die in letzterer Form im Harn enthaltene Menge der eingegebenen Substanz bleibt vielmehr vollständig in der wässrigen Flüssigkeit zurück (siehe bei 3). Der oben erhaltene Aetherauszug wurde mit kohlensaurem Natron ausgeschüttelt, letzteres im Scheidetrichter abgetrennt, wieder mit Salzsäure angesäuert und darauf nochmals mit Aether extrahirt. Der Aether wurde abdestillirt, der Rückstand in heissem Wasser aufgenommen, mit wenig Thierkohle digerirt und heiss filtrirt. Beim Erkalten schieden sich die Krystalle der Salicylursäure aus. Die Lösung wurde im Luft-

bad vollständig verdunstet, die Krystalle bis zum constanten Gewicht getrocknet, gewogen und das Gewicht auf die Tagesmenge berechnet.

Eine Trennung von Salicyl- und Salicylursäure wurde nicht versucht, vielmehr das Ganze als Salicylursäure in Rechnung gestellt, da ja die Salicylsäure zum grössten Theil in dieser Form ausgeschieden wird. Aus der so erhaltenen Zahl wurde wieder die abgespaltene Salicylsäure berechnet.

3. Der zur Prüfung 2 verwendete Harn wurde nach dem Ausschütteln mit Aether, um die Aetherschwefelsäuren zu spalten, mit 50 ccm. starker Salzsäure versetzt und blieb dann 24 Stunden stehen. Dadurch wurde eine vollständige Spaltung der Salicylesterschwefelsäuren bewirkt. Darauf wurde mit Aether extrahirt, der Aetherauszug verdunstet (event. nach vorheriger Vereinigung mit dem bei 2 vom kohlen-sauren Natron abgetrennten Aetherextract), der Rückstand in wenig Alkohol aufgenommen und mit Eisenchlorid geprüft.

4. Auch die Fäces wurden nach vorherigem Abdestilliren des Phenols durch Extrahiren mit Aether etc. und Versetzen mit Eisenchlorid auf Salicylverbindungen untersucht.

Im Anschluss an die Versuche von Nencki bespreche ich zuerst die Untersuchungen über das Salol. Ueber diesen therapeutisch viel angewandten und besprochenen Körper war trotz der reichen Litteratur keine quantitative Angabe über die Grösse der Spaltung im Organismus zu finden, obwohl doch gerade hier die Verhältnisse zur Untersuchung möglichst günstige sind. Dass die Spaltung ausserhalb des Organismus eintritt, war hinlänglich constatirt¹⁾; die Frage, ob sie im Organismus in demselben Umfange stattfände, wurde allgemein bejaht, war jedoch thatsächlich noch nicht bewiesen worden.

Bei dem ersten Versuch nahm ich nach Ablauf dreier Normaltage am Morgen des vierten Tages 5 gr. Salol in

¹⁾ Nencki, Beitr. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 20, 1885, S. 377.

Wasser aufgeschwemmt ein. Der darauf producirte Harn zeigte nach einiger Zeit des Stehenlassens die bekannte grünliche Verfärbung, die am darauffolgenden Tage in der nicht zur Untersuchung verwandten Menge in eine dunkelgrün-schwärzliche Farbe übergegangen war. Sonst war der Harn normal und enthielt kein Eiweiss. Folgende Tabelle zeigt das Ergebniss der Untersuchungen:

	Tägliche Harnmenge.	Spec. Gew.	Zur Bestimmung der Schwefels.	A	B.	A : B.	Gesamt- Schwefelsäure- Ausscheidung durch	
							A.	B.
I.	1980	1,017	30	0,1835	0,0115	1 : 15,96	5,0939	0,3201
II.	1800	1,017	30	0,1250	0,0190	1 : 6,58	3,1155	0,4795
III.	1840	1,019	30	0,1550	0,0130	1 : 11,92	3,9985	0,3354
IV.	1980	1,018	30	0,0980	0,0625	1 : 1,57	2,5788	1,7350
V.	1830	1,018	30	0,1235	0,0235	1 : 5,26	3,1686	0,6029
VI.	1475	1,021	30	0,1820	0,0160	1 : 11,38	3,7637	0,3452

5 gr. Salol.

Aus den Bestimmungen der Aetherschwefelsäuren der Normaltage I—III ergibt sich als Mittelwerth der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschwefelsäuren des Harns der Werth von 0,3783.

Die Summe der Aetherschwefelsäuren an den beiden Tagen IV und V, an denen eine vorläufige Untersuchung des Harns Eisenchloridreaction ergab, betrug 2,3379; also war die Vermehrung an den beiden Tagen zusammen 1,5813 gr.

Die Berechnung der theoretisch aus 5 gr. Salol abspaltbaren Menge von Phenol ergibt den Werth von 2,1963 gr.; es entspricht somit die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren an den beiden Saloltagen 1,5168 gr. Phenol, d. h. 69,06% der theoretisch aus 5 gr. Salol berechneten Phenolmenge.

Die Spaltung war also zu 69,06% eingetreten.

Das Verhältniss der Aetherschwefelsäuren zu der in anorganischer Bindung ausgeschiedenen Schwefelsäure stieg am IV. Tage auf 1 : 1,57, war auch am zweiten Tage noch erhöht, um am dritten Tage nach der Eingabe die Norm wieder zu erreichen.

In den Fäces ergab die Eisenchloridprobe eine Färbung, die nicht mit Sicherheit als Salicylreaction gedeutet werden konnte.

Das Ergebniss der zweiten Versuchsreihe war folgendes:

	Tägliche Harmmenge.	Spec. Gew.	Zur Bestimmung der Schwefelsäure.	A.	B.	A : B.	Gesamt- Schwefelsäure- Ausscheidung durch	
							A.	B.
I.	1475	1,021	30	0,1820	0,0160	1 : 11,38	3,7637	0,3452
II.	2170	1,021	30	0,1405	0,0120	1 : 11,71	4,2745	0,3651
III.	1675	1,018	30	0,1950	0,0195	1 : 10,0	4,5793	0,4579
IV.	1920	1,020	30	0,1145	0,0675	1 : 1,70	3,0822	1,8170
V.	1350	1,022	30	0,1225	0,0300	1 : 4,08	2,3186	0,5678
VI.	1730	1,018	30	0,1825	0,0115	1 : 15,87	4,4265	0,2789

8 gr. Salol.

Als Mittelwerth für die tägliche Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschwefelsäuren des Harns ergibt sich aus den Tagen I—III der Werth von 0,3894.

Die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren an den Tagen IV und V betrug 1,6060, was einer Phenolmenge von 1,5445 entspricht, da aus 8 gr. Salol abspaltbar sind 3,5140 gr. Phenol, so ergibt die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren eine Spaltung von 43,95% der eingegebenen Salolmenge.

Die 8 gr. Salol wurden in 2 Theilen kurz nach einander des Morgens eingenommen; der Harn gab an den Tagen IV und V Eisenchloridreaction, war übrigens frei von Eiweiss.

Bei beiden Versuchen stellte sich bald nach der Einnahme ein nicht sehr langdauerndes Hitzegefühl in der Magen-egend ein; ferner, besonders bei der zweiten Gabe, nach einigen Stunden ein den Tag über anhaltender unangenehmer Geschmack im Munde und Unlust zum Essen; in den Ohren ein Gefühl von Vertaubung; geringes Verdampfungs- und Schwindelgefühl im Kopfe, die Haare fühlten sich eigenthümlich gequollen an und es bestand eine gewisse Hyperästhesie

der behaarten Kopfhaut. Die Erscheinungen überdauerten jedoch nicht die der Einnahme folgende Nacht.

Die beiden Versuche ergeben also eine Bestätigung der ausserhalb des Organismus über die Spaltung dieses Körpers gewonnenen Resultate; ein gleichwohl überraschendes Ergebniss bei den verhältnissmässig geringen Intoxicationserscheinungen, trotz der die Maximaldosis um mehr als das Dreifache überschreitenden abgespaltenen Phenolmenge. Man ist darnach wohl zu der Annahme gezwungen, dass die Spaltung nur langsam stattfindet, ebenso die Resorption nur allmählig erfolgt und dabei das zuerst aufgenommene Phenol bald wieder in Form der ungiftigen phenolschwefelsauren Salze zur Ausscheidung aus dem Blute gelangt¹⁾.

Das aus dem Salol abgespaltene Phenol wurde nicht als solches im Harn bestimmt, weil Auerbach²⁾ und Tauber³⁾ gezeigt haben, dass nur ein Theil des dem Organismus zugeführten Phenols im Harn zur Ausscheidung gelangt: die Ermittlung des abgespaltenen Phenols geschah vielmehr durch Bestimmung der Vermehrung der Aetherschwefelsäureausscheidung. Auch gegen diese Methode sind Einwürfe möglich; indessen wird hierbei nicht zu wenig, sondern, wie Schaffer⁴⁾ gezeigt hat, ein Plus von Aetherschwefelsäure gefunden. Denn ein Theil des angegebenen Phenols wird im Organismus zu Hydrochinon und Brenzcatechin oxydirt⁵⁾, welcher Theil eine doppelt so grosse Menge Schwefelsäure bindet, als Phenol selbst; hier wird also nicht zu wenig, sondern eher zu viel Phenol gefunden. Ein solcher Fehler beeinflusst aber die aus den folgenden Versuchen zu ziehenden Schlüsse nicht.

¹⁾ Vergl. Sahli, Therapeut. Monatshefte, 1888, S. 358.

²⁾ Verhandl. der physiol. Gesellschaft zu Berlin, 1879, No. 15, S. 103—104.

³⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 2, S. 366.

⁴⁾ Journal f. pract. Chemie, Bd. 18, S. 282 ff.

⁵⁾ S. Baumann u. Preusse, Arch. f. Anat. und Physiol., 1879, S. 245—249.

2. Salicylsäure-Aethylester.

Oelige Flüssigkeit von charakteristischem Geruche.

Von diesem Körper konnte erwartet werden, dass er z. Th. gespalten, z. Th. als Aetherschwefelsäure ausgeschieden würde, letzteres nach Analogie der Versuche von Baumann und Herter¹⁾.

Als Resultat des ersten Fütterungsversuches mit 3 gr. erhielt ich folgende Tabelle:

	Tägliche Harnmenge.	Spec. Gew.	Zur Bestimmung der Schwefels.	B.	Gesamt-Schwefels-Ausscheidung durch B.	
I.	990	1,015	50	0,0235	0,1957	
II.	800	1,017	50	0,0260	0,1750	
III.	380	1,030	50	0,0505	0,1614	
IV.	990	1,015	50	0,0210	0,1749	
V.	915	1,013	50	0,0211	0,1625	
VI.	628	1,031	50	0,0760	0,4015	3 gr. Salicyls.- Aethylester.
VII.	775	1,018	50	0,0325	0,2119	
VIII.	460	1,018	50	0,0325	0,1258	

Wie erwartet, trat nach der Fütterung Vermehrung der Aetherschwefelsäuren im Harne auf.

Als Mittelwerth der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschwefelsäuren im Harn an den Tagen I—V ergibt sich der Werth von 0,1739 gr.

Die Vermehrung an den Tagen VI und VII um 0,2656 entspricht 0,4499 gr. = 15% des eingegebenen Esters.

Die Salicylsäure konnte nicht rein dargestellt werden, weshalb auch die Wägung nicht ausgeführt wurde.

Dagegen gelang es nach der S. 423 unter 3 angegebenen Methode den Nachweis einer Salicylsäureäthylester-Schwefelsäure zu führen. Der Harn am VIII. Tage war wieder vollständig normal.

¹⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 1, 1878, S. 253 ff.

Die Fäces der Tage VI und VII ergaben deutliche Eisenchloridreaction.

Zum zweiten Male wurden 5 gr. des Esters eingegeben: auch hier ergab sich die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nach der Eingabe. Diesmal wurde die Salicylursäure rein erhalten und konnte zur Wägung verwerthet werden. Folgende Tabelle gibt über die Resultate Aufschluss:

	Tägliche Harnmenge.	Spec. Gew.	Zur Bestimmung der Schwefels.	B.	Gesamt-Schwefels.-Ausscheidung durch B.	
I.	460	1,018	50	0,0325	0,1258	
II.	370	1,026	50	0,0530	0,1650	
III.	315	1,030	50	0,0335	0,0916	
IV.	55	1,018	50	0,0140	0,0065	
V.	255	1,047	50	0,1775	0,3807	5 gr. Salicyls.- Aethylester.
VI.	230	1,036	50	0,0940	0,1905	
VII.	290	1,024	50	0,0405	0,0988	
VIII.	165	1,027	50	0,0450	0,0625	
IX.	240	1,030	50	0,0315	0,0636	

Als Mittelwerth der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschwefelsäuren im Harn ergibt sich hier aus den Tagen I—IV der Werth von 0,0972 gr.

Die Vermehrung der Aetherschwefelsäure an den Tagen V, VI und VII von 0,3784 gr. entspricht 0,6308 gr. = 12,6% des eingegebenen Esters.

Salicylursäure wurde gefunden aus dem

Harn der Tage V zu 0,920 gr.,

VI » 0,243 »

VII » 0,083 »

in Summa . . 1,246 gr.

was entspricht 0,882 Salicylsäure und 1,061 gr. = 21,21% des eingegebenen Esters, welche letztere Zahl also auch die Grösse der Spaltung ausdrückt.

Die Fäces gaben deutliche Eisenchloridreaction.

3. Salicylsäure-Methylester.

Von dem Gaultheria-Oel war bisher nur bekannt, dass es im Organismus eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren bedingt¹⁾; den directen Beweis der Aetherschwefelsäure desselben hatten Baumann und Herter bei den Versuchen damit noch nicht erbracht.

Es wurden zwei Versuche an dem Hunde angestellt: zuerst mit 5 gr., und da dieselben gut vertragen wurden, dann mit 10 gr. Der Harn enthielt kein Eiweiss. Folgende Tabelle entspricht dem ersten Versuch:

	Tägliche Harmenge.	Spec. Gew.	Zur Bestimmung der Schwefels.	A.	B.	A : B.	Gesamt- Ausscheidung der Schwefelsäure durch	
							A.	B.
I.	85	1,063	30	0,3400	0,0525	1 : 6,48	0,4052	0,0628
II.	105	1,065	30	0,3090	0,0545	1 : 5,67	0,4548	0,0802
III.	1170	1,006	50	0,0230	0,0040	1 : 5,75	0,2264	0,0394
IV.	57	1,078	25	0,1255	0,0255	1 : 4,92	0,1204	0,0245
V.	750	1,024	50	0,1300	0,0665	1 : 1,95	0,8202	0,4195
VI.	112	1,048	25	0,1850	0,0540	1 : 3,43	0,3468	0,1017
VII.	40	1,061	20	0,2145	0,0345	1 : 6,22	0,1804	0,0290

5gr. Salicyls-
Methylester.

Nach der Eingabe sind die Aetherschwefelsäuren bedeutend vermehrt.

Aus den Tagen I—IV erhält man als Mittelwerth der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschwefelsäuren des Harns den Werth von 0,0513 gr.

Die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren an den Tagen V und VI beträgt 0,4185 gr. und entspricht 0,6491 gr., d. h. 12,98% des eingegebenen Esters.

Die auf die Tagesmenge berechnete Salicylsäure-Ausscheidung betrug

am V. Tage 1,072 gr.,

» VI. » 0,383 »

» VII. » 0,062

in Summa 1,517 gr.:

¹⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 1, 1878, S. 253 ff.

diese Menge entspricht 1,074 gr. abgespaltener Salicylsäure und 1,183 gr., d. h. einer Spaltung von 23,66% des eingegebenen Esters.

Die Fäces gaben Eisenchloridreaction.

Aus dem zweiten Versuch erhaltene Tabelle:

	Tägliche Harnmenge.	Spez. Gew.	Zur Bestimmung der Schwefels.	A.	B.	A : B.	Gesamt-Schwefelsäure-Ausscheidung durch	
							A.	B.
I.	196	1,060	30	0,3040	0,0600	1 : 5,07	0,8125	0,1649
II.	146	1,050	30	0,2245	0,0675	1 : 3,33	0,4595	0,1382
III.	135	1,056	30	0,2196	0,0760	1 : 2,88	0,4147	0,1438
IV.	52	1,060	30	0,2460	0,0715	1 : 3,44	0,1793	0,0521
V.	295	1,049	30	0,1210	0,1110	1 : 1,09	0,5005	0,4448
VI.	870	1,015	30	0,0835	0,0235	1 : 1,43	0,4086	0,2866
VII.	875	1,013	30	0,0455	0,0145	1 : 3,14	0,5582	0,1779

10 gr. Sal.-Methylest.

Als Mittelwerth der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschwefelsäuren des Harns ergibt sich der Werth von 0,1247 gr.

Die Vermehrung an den Tagen V, VI und VII von 0,5350 gr. entspricht 0,8299 gr., d. h. 8,3% des eingegebenen Esters.

Die Salicylsäure-Ausscheidung im Tagesharn betrug

am V. Tage 0,386 gr.,

» VI. » 1,780 »

» VII. » 1,010 »

in Summa 3,176 gr.,

was entspricht 2,248 gr. abgespaltener Salicylsäure und 2,476 gr., d. h. einer Zerlegung von 24,75% des eingegebenen Gaultheria-Oeles.

Nach Extraction der Salicylsäure und folgender Behandlung des hierzu verwandten Harnes nach 3, S. 423; trat deutlicher Geruch nach Gaultheria-Oel und Eisenchloridreaction auf, was keine andere Deutung zulässt, als dass dies der aus

der Aetherschwefelsäure abgespaltene Salicylsäure-Methylester ist, da, was ich nachträglich noch bemerken muss, der nach 1, S. 422, geprüfte frische Harn kein freies Gaultheria-Oel, wie auch bei den Versuchen mit Salicylsäure-Aethylester keinen solchen in freiem Zustande enthielt.

Die Fäces gaben Eisenchloridreaction.

An diese Versuche füge ich noch einige mit dem Salicylamid an, das nach den Untersuchungen von Baumann und Herter¹⁾ ebenfalls eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren im Harn zur Folge hat; von denselben Untersuchern wurde auch der Nachweis der Salicylamid-Schwefelsäure erbracht.

Erste Versuchsreihe:

	Tägliche Harmenge.	Spec. Gew.	Zur Bestimmung der Schwefels.	A.	B.	A : B.	Gesamt- Ausscheidung der Schwefelsäure durch	
							A.	B.
I.	890	1,020	50	0,1380	0,0205	1 : 6,59	1,0331	0,1535
II.	225	1,063	50	0,5480	0,1285	1 : 4,26	1,0371	0,2432
III.	133	1,060	50	0,5015	0,1095	1 : 4,58	0,9829	0,1225
IV.	1200	1,017	50	0,1030	0,0245	1 : 4,20	1,0397	0,2473
V.	685	1,017	50	0,1090	0,0225	1 : 4,84	0,6281	0,1297
VI.	170	1,027	50	0,2390	0,0305	1 : 7,84	0,3418	0,0436
VII.	350	1,035	50	0,2300	0,0340	1 : 6,77	0,6772	0,1001
VIII.	600	1,022	50	0,0835	0,0420	1 : 1,99	0,4214	0,2120
IX.	100	1,022	50	0,0430	0,0210	1 : 2,05	0,0361	0,0177
X.	88	1,016	25	0,0160	0,1400	1 : 0,19	0,0237	0,2199
XI.	330	1,034	50	0,0080	0,2360	1 : 0,034	0,0222	0,6551
XII.	94	1,056	20	0,1495	0,0365	1 : 4,10	0,2955	0,0722

5 gr. Sal-
Amid.

Die Tabelle bestätigt zunächst die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nach der Eingabe.

Aus den Tagen I—IX ergibt sich als Mittelwerth der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch den Harn der Werth von 0,1411 gr.

¹⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 1, 1878. S. 253 ff.

Die Vermehrung am X. und XI. Tage von 0,5929 gr. entspricht 0,8288 gr. = 16,58% des eingegebenen Amides.

Die Salicylursäure-Ausscheidung im Tagesharn betrug

am X. Tage	0,538 gr.,
» XI. »	0,178 »
» XII. »	0,103 »

in Summa 0,819 gr.,

die entsprechen 0,579 gr. abgespaltener Salicylsäure und 0,575 gr., d. h. einer Zerlegung von 11,51% des eingegebenen Amides.

Der frische Harn wurde nach 1, S. 422, behandelt; der Rückstand gab schwache Eisenchloridreaction; nahm man ihn in heissem Wasser auf und liess dann erkalten, so schieden sich aus der Lösung die Krystalle des Salicylamides aus. Es war also eine geringe Menge freien Salicylamides in den Harn übergegangen.

Ergebniss des zweiten Versuchs:

	Tägliche Harnmenge.	Spec. Gew.	Zur Bestimmung der Schwefels.	A.	B.	A : B.	Gesamt- Schwefelsäure- Ausscheidung durch	
							A.	B.
I.	140	1,051	30	0,3630	0,0395	1 : 9,19	0,7125	0,075
II.	195	1,040	30	0,1860	0,6400	1 : 4,65	0,5085	0,1094
III.	130	1,054	30	0,2160	0,0620	1 : 3,48	0,3937	0,1130
IV.	212	1,041	30	0,1695	0,0890	1 : 1,90	0,4800	0,2521
V.	226	1,049	30	0,1875	0,0580	1 : 3,23	0,3996	0,1838
VI.	152	1,053	30	0,1865	0,0645	1 : 2,89	0,2544	0,1375
VII.	495	1,063	30	0,0180	0,2095	1 : 0,09	0,1249	1,4539
VIII.	62	1,053	30	0,1380	0,0700	1 : 1,97	0,1200	0,0608

10 gr. Sal-
Amid.

Als Mittel der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschwefelsäuren im Harn ergibt sich aus den Tagen I—VI der Werth von 0,1455 gr.

Die Vermehrung von 1,3083 am VII. Tage entspricht 1,8290 gr. = 18,29% des eingegebenen Salicylamides.

Der Harn zeigte wieder Spuren freien Salicylamides.

Salicylursäure wurde nur aus dem Harn des VII. Tages in der Menge von 0,2681 gr. erhalten. Umgerechnet entspricht dies 0,1911 gr. abgespaltener Salicylsäure aus 0,1897 gr. Salicylamid. Die Spaltung betrug also 1,9% der eingegebenen Menge.

Nach der Extraction der Salicylursäure wurde eine quantitative Bestimmung des als Aetherschwefelsäure im Harn enthaltenen Salicylamides vorgenommen, wobei sich hierfür der Werth von 2,5173 gr. = 25,17% der eingegebenen Menge ergab, d. h. 6,88% mehr, als nach der Aetherschwefelsäurebestimmung gefunden worden war.

Dieses Mehr des dargestellten Salicylamides gegenüber der aus der Aetherschwefelsäure berechneten Menge gepaarten Salicylamides weist darauf hin, dass an diesem Tage der Antheil des Salicylamides an der Aetherschwefelsäurebildung die Betheiligung der Phenole herabgesetzt hat. Diese Beobachtung lässt auch für die früheren Versuche, wo eine solche quantitative Bestimmung der gepaarten Verbindung nicht ausgeführt wurde, die Vermuthung zu, dass auch dort der Antheil der Ester an der Aetherschwefelsäurebildung ein grösserer war; mit anderen Worten, dass ein grösserer Theil der eingegebenen Mengen, als durch Aetherschwefelsäurebestimmungen gefunden wurde, durch den Organismus hindurchgegangen ist, ohne der Spaltung zu unterliegen.

Bei beiden Salicylamid-Versuchen gaben die Fäces deutliche Eisenchloridreaction.

Durch die Güte von Herrn Prof. Bäumlcr war es mir möglich, auch einige therapeutische Versuche mit dem Salicylamid anzustellen. Das Präparat wurde an einen Phthisiker mit abendlichen Temperatursteigerungen, sowie in einer Menge von 17 gr. während dreier Tage an einen an acutem Gelenkrheumatismus erkrankten Mann gegeben. Es zeigte sich jedoch weder eine antipyretische Wirkung, noch auch ein Einfluss auf die schmerzhaften Gelenkschwellungen, wogegen in letzterem Falle salicylsaures Natron sofort wirkte. Es lässt sich dieser Befund mit der geringen Spaltung des

Amids erklären, wie er auch im Einklang steht mit der Wirksamkeit des Salols, die ja auch von verschiedenen Seiten als der des salicylsauren Natrons nachstehend angegeben wird.

Fasse ich nun alle hier besprochenen Versuche über die Spaltung der Ester im Organismus zusammen, so lässt sich darüber folgende Tabelle aufstellen:

Spaltung im Organismus.		
Benzoësäure-Glycerin-Ester . . .	54; 61,6 u. 97% ₀	} Nach Schmiedeburg z. Theil verändert durch die Excremente ausgeschieden.
Bernsteinsäure-Phenol-Ester . . .	84% ₀	
Benzoësäure-Phenol-Ester . . .	Vollständig	
Salicylsäure-Resorcin-Ester . . .	Nachweis nicht gelungen	
Salicylsaures α - u. β -Naphthol . . .	Angegeben (wieweit?)	} ²⁾
Thymol	"	
α -Dioxynaphthalin	"	
Hydrochinon	"	
Kohlensaures Phenol	68,33% ₀ .	
Salicylsäure-Phenol-Ester [Salol]	43,95% ₀ und 69,06% ₀ .	
" Aethyl-Ester	21,21% ₀ .	
" Melhyl-Ester	23,66% ₀ und 24,75% ₀ .	
Neutrale Fette	« Très - secondaire ou même nul [Cl. Bernard]; « nicht von Belang » [Maly ³⁾]. Auch Munk ⁴⁾ zieht aus der Möglichkeit der Spaltung noch keinen bindenden Schluss auf das Eintreten derselben bei jedem Fetttheilchen im Darm.	

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass die Spaltung dieses Theiles der aromatischen Ester allerdings

¹⁾ Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 16, 1885, S. 367 ff.

²⁾ M. Lesnik, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 24. S. 167—179.

³⁾ Chemie der Verdauungssäfte u. d. Verdauung, in Hermann's Handbuch der Physiol., V. Bd., II. Th., S. 197 ff.

⁴⁾ Virchow's Archiv, Bd. 80, 1880.

zum grossen Theil, ja vollständig eintreten, nicht aber als eine allgemeine hingestellt werden kann. Es ist somit auch von Lesnik zu weit gegangen, wenn er schreibt: «Durch Prof. Nencki ist es bekannt, dass die Säureester im Organismus in ihre Componenten gespalten werden»¹⁾; denn gerade Nencki hat in seiner Publication den nicht gelungenen Nachweis der Spaltung des Salicylsäure-Resorcin-Esters als einer Verallgemeinerung des Satzes von der Spaltung im Wege stehend hervorgehoben.

Durch meine Versuche mit dem Salicylsäuremethyl- und -Aethyl-Ester ist nun ein weiterer Beweis erbracht, dass die Spaltung der Ester im Darm nicht überall in grösserem Maasse eintritt. Dagegen ist es wahrscheinlich, dass die Mengen der Ester, die im Darm unzersetzt zur Resorption gelangen, erheblich grösser sind, als die nur aus der Vermehrung der Aetherschwefelsäuren berechneten Werthe angeben. Das Salol allerdings gehört zu den jedenfalls am leichtesten zerlegbaren Estern, und es ist kein Zweifel, dass erhebliche Mengen desselben im Darm eine vollständige Spaltung erfahren können. Jedoch ist hierbei zu bemerken, dass die für die Spaltung desselben gefundenen Zahlen nach den S. 425 angeführten Erwägungen gewissermassen Maximalwerthe darstellen.

Bei den geschilderten Versuchen ist angenommen, dass diejenige Menge des Esters, welche der im Harn ausgeschiedenen Salicylsäure entsprach, im Darm abgespalten worden sei; und in der That lässt sich leicht nachweisen, dass sowohl durch Pancreasinfus, als durch die Fäulnisprocesse des Darms die Verseifung der Ester, die zu meinen Versuchen gedient haben, bewirkt wird. Andererseits kann man aber auch den Nachweis führen, dass durch kräftige Oxydation (wie sie der Organismus in den Geweben vollbringen kann) eine Abspaltung der Säure aus dem Ester

¹⁾ M. Lesnik, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 24, S. 167—179.

bewirkt werden kann. Hiervon kann man sich am besten überzeugen, wenn man Benzoësäure-Ester mit kräftigen Oxydationsmitteln behandelt.

Freiburg i. B.

Chemisches Laboratorium von Prof. Baumann.

Herrn Prof. E. Baumann, der meiner Arbeit stets das wärmste Interesse entgegenbrachte, sage ich hierfür meinen herzlichsten Dank.