

Ueber die nach Tannin- und Gallussäurefütterung im Harn ausgeschiedenen Substanzen.

Von

Erich Harnack,

Prof. in Halle

(Pharmakologisches Institut.)

(Der Redaction zugegangen am 4. August 1897.)

Ueber die Frage, was für Substanzen nach Einführung von Tannin und Gallussäure in den Organismus im Harn auftreten, haben zahlreiche Forscher, wie Wöhler und Frerichs,¹⁾ Schultzen,²⁾ Jüdehl,³⁾ Baumann und Herter,⁴⁾ Lewin,⁵⁾ Stockman,⁶⁾ Mörner,⁷⁾ Rost⁸⁾ u. A. Versuche angestellt, aber in den Resultaten finden sich doch auffallende Widersprüche im Bezug auf die wichtigsten Punkte. Dass jene aromatischen Moleküle nicht, wie so viele andere, in Form gepaarter Verbindungen ausgeschieden werden, ist durch die Versuche von Baumann und Herter ziemlich sicher erwiesen, aber die einen Autoren haben Tannin im Harn nachgewiesen, die andern nicht, die einen haben Pyrogallol gefunden, die andern niemals, und selbst Gallussäure ist zwar in vielen, aber keineswegs in allen Versuchen im Harn aufgefunden worden. Diese Wider-

1) Wöhler und Frerichs, Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 65, S. 335.

2) Schultzen, Archiv f. Anat. und Physiol. 1863, S. 25.

3) Jüdehl, über das Verhalten der Gallussäure u. s. w. Diss. Göttingen 1869.

4) Baumann und Herter, Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. I, S. 263.

5) Lewin, Virchow's Archiv. 1880, Bd. 81.

6) Stockman, Beit. med. Journ. 1886 II, S. 1077.

7) Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XVI, S. 255.

8) Rost, Archiv f. exper. Path. und Pharmakol. Bd. 38, S. 346.

sprüche weisen entweder auf Unterschiede in den angewendeten Methoden oder auf individuelle Differenzen in der Resorption hin; vielleicht trifft auch beides zusammen.

Auf jene drei Substanzen ist zunächst das Augenmerk zu richten; dass Gallussäure und Pyrogallol allmählich beim Stehen des Harnes unter Bildung braun und schwarz gefärbter Oxydationsprodukte weiter zersetzt werden können, ist bekannt und durch die zunehmende Dunkelfärbung des Harnes unmittelbar wahrzunehmen. Es handelt sich also zuvörderst um Tannin, Gallussäure und Pyrogallol, deren Trennung, resp. deren Nachweis in kleinen Mengen nebeneinander manche Schwierigkeiten bietet.

Vor Anstellung der Versuche war ich daher bemüht, die Trennungsmethoden und Reactionen der drei Substanzen möglichst vollständig zu prüfen und zu vergleichen, und bin dabei zu folgenden Resultaten gelangt.

a) Trennung des Tannins von Gallussäure und Pyrogallol. Die Unlöslichkeit des Tannins in Aether, welchem sich Gallussäure und Pyrogallol lösen, lässt sich zur Trennung benutzen; keineswegs sicher ist die Extraction mit Essigäther, da dieser das Tannin nicht unter allen Umständen gut aufnimmt und ausserdem Gallussäure recht reichlich in Essigäther übergeht. Dagegen lässt sich das Tannin durch gesättigte, auf festes Kochsalz geschichtete Kochsalzlösung auswaschen, was bei der Gallussäure nicht der Fall ist. Entscheidend ist endlich die Fällung einer globulinfreien Eiweiss- oder einer Leimlösung (besser Salmiakleimlösung) durch Tannin; bei sehr kleinen Mengen in verdünnter Lösung lässt freilich auch diese Reaction im Stiche.

b) Trennung der Gallussäure vom Pyrogallol. Beim Vergleich sämmtlicher bekannten und von mir¹⁾ noch un-

1) Es ist dies die prächtige Rothfärbung, die man nach Uebersättigen des Bleiacetatniederschlags mit überschüssigem Kali beim Schütteln mit Luft erhält; die Reaction kommt dem Tannin und der Gallussäure zu, aber auch das Pyrogallol gibt sie in ähnlicher Weise (vgl. Harnack, Ueber eine in Vergessenheit gerathene Farbenreaction der Gallussäure und des Tannins. Archiv d. Pharmacie. Bd. 234 1896. S. 537).

Die vermehrten Färbungs- und Fällungsreactionen der Gallussäure und des Pyrogallols machte ich die Erfahrung, dass es zwar mehrere Reactionen gibt (Carpeni's Reagens, Kalkprobe, Höllensteinprobe u. a.), die etwas verschieden ausfallen, wenn man immer nur je eine der beiden Substanzen und in reinem Zustande prüft. Dagegen sind alle diese kleinen Unterschiede nicht genügend erkennbar und die sämtlichen Reactionen daher unbrauchbar, sobald man es mit einem Gemenge beider Substanzen in kleinen Quantitäten, und noch dazu in gelb gefärbten Aetherextracten aus dem Harn, zu thun hat. Alle die kleinen Färbungsunterschiede u. s. w. verwischen sich dann vollständig.¹⁾ Als einzig brauchbare Methode zur Trennung von Gallussäure und Pyrogallol ergab sich mir der Umstand, dass letzteres in kochendem Benzin löslich ist, erstere aber nicht. Die Methode ist auch bereits von mehreren Forschern (Jüdel, Stockman u. A.) angewendet worden. Die Benzinslösung des Pyrogallols färbt, mit Höllensteinlösung geschüttelt, schon in der Kälte die letztere braun oder schwarz durch Reduction des Silbers; ist nur Gallussäure zugegen, so erhält man diese Reduction in der Kälte niemals, dagegen stets bei Zusatz eines Körnchens Pyrogallol. Aus dem von Jüdel gemachten Bedenken, das dem Benzin anhaftende Wasser könnte etwas Gallussäure aufnehmen, lässt sich daher ein Einwand gegen die Brauchbarkeit der Methode nicht entnehmen.

Hat man auf diese Weise aus dem Aetherextract das Pyrogallol entfernt (wozu freilich längere Zeit und wiederholt mit Benzin auszukochen ist) oder ist überhaupt kein Pyrogallol zugegen, so stellt man mit dem in Benzin unlöslichen Theile die Reactionen auf Gallussäure an. Letztere löst sich in Wasser schwerer, als das Pyrogallol, so dass bei Anwesenheit von Gallussäure das ölige Aetherextract beim Vermischen mit wenig

1) Einzelne Autoren, wie Rost, haben allerdings auf Grund der von Stockman gewonnenen Resultate es als selbstverständlich angegeben, dass sich Pyrogallol unter diesen Umständen überhaupt nie im Harn findet, und haben daher einen positiven Ausfall der betreffenden Reactionen eo ipso auf Gallussäure bezogen. Wir werden indess zeigen, dass das doch nicht so ohne Weiteres richtig zu sein braucht.

Wasser einen leichten krystallinischen Niederschlag gibt, in sich in mehr Wasser löst.

Auf diese Weise kann man also beide Substanzen in kleinen Mengen nebeneinander nachweisen: indess haben wir bei unseren Versuchen, wie sich zeigen wird, immer nur entweder die eine oder die andere Substanz gefunden.

Bei der ersten Versuchsreihe¹⁾ richtete ich meine Augenmerk auf die Frage, ob überhaupt bei Fütterung von Tannin oder Gallussäure Pyrogallol im Harn auftreten kann. Gallussäure haben die meisten Autoren im Harn nachweisen können, Pyrogallol nur einzelne (Wöhler und Frerichs, Jüdel u. s. w.), während andere (Stockman, Mörner) es niemals aufzufinden vermochten. Von vornherein war allerdings anzunehmen, dass eine reichlichere Bildung von Pyrogallol aus Tannin u. s. w. im Organismus nicht statthaben kann, weil sonst die Tanninfütterung zu Pyrogallolvergiftungen Veranlassung geben müsste und die Unschädlichkeit der Gallussäure, selbst bei Einführung sehr grosser Dosen, bekannt ist. Indess war die Bildung kleiner Pyrogallolmengen doch nicht a priori undenkbar: durch Einwirkung energischer Oxydationsmittel auf Tannin oder Gallussäure kann Pyrogallol entstehen. Mir selbst war ein von meinem Kollegen Weber beobachteter Fall²⁾ vorgekommen, in welchem durch gleichzeitige Anwendung von Tanninumschlägen und Kaliumpermanganatbädern bei ausgedehntestem Hauteczem eine heftige Vergiftung (mit Hautentzündung, hohem Fieber und Durchfällen) entstanden war, die ich mit grosser Wahrscheinlichkeit als Pyrogallolvergiftung deuten musste.

Ich stellte daher später Versuche darüber an, ob sich aus Tannin durch Oxydation mit Kaliumpermanganat

1. Die Versuche wurden zum grössten Theile von Herrn Dr. Scheer angestellt und sind in seiner Dissertation (Ueber die Schicksale des Tannins und der Gallussäure im menschlichen und thierischen Organismus. H. 1897) ausführlicher mitgetheilt.

2) Vgl. Harnack, deutsche medicin. Wochenschrift, 1895, Nr. 1.

direkt Pyrogallol erhalten lässt. Die ersten Versuche, in denen ich viel zu energisch oxydirte, ergaben kein Resultat, dagegen erhielt ich durch sehr vorsichtigen Zusatz der Permanganat- zur Tanninlösung nicht unbeträchtliche Mengen einer Substanz, welche die bekannten Eigenschaften des Pyrogallols zeigte. Die übersäuerte Lösung wurde mit Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung verdunstet, der Rückstand durch kochendes Benzin extrahirt und die Benzinlösung verdunstet. Die hinterbleibende, in Wasser leicht lösliche Substanz färbte sich mit Alkalien an der Luft rasch dunkel, reducirte Höllensteinlösung in der Kälte und gab mit Eisenchlorid die bekannte Reaction. Mit diesem positiven Resultat ist freilich noch nicht bewiesen, dass auch im Organismus Pyrogallol aus Tannin gebildet wird; denn über so energisch oxydirende Kräfte, wie sie das Kaliumpermanganat entwickelt, verfügt der lebende Organismus doch nicht.

Bei unserer ersten Reihe von Versuchen wurde Tannin oder Gallussäure in wechselnden Mengen (von 2 bis zu 10 gr.) theils von Menschen genommen, theils an Hunde verfüttert und der in 24—36 Stunden darnach gelassene Harn untersucht. Der Harn selbst zeigte dabei schon ein verschiedenes Aussehen: in einzelnen Fällen war er kaum dunkler, als normaler Harn, in anderen theerartig schwarz und undurchsichtig, und zwar nicht immer nur dann, wenn die grössere Dosis gegeben war, z. B. in einem Versuch am Hunde mit 5,0 Gallussäure viel dunkler, als in einem anderen Versuche mit 10,0 Gallussäure. Allerdings war im ersten Falle die Gallussäure fast neutralisirt (mit Soda) dargereicht worden, was also die Resorption zu begünstigen scheint. Es liess sich schon hieraus schliessen, dass die Resorption der Gallussäure in dem einen Fall viel langsamer und unvollständiger erfolgt, als in dem andern, und unter Umständen überhaupt sehr unbedeutend ist. Dafür sprach auch die Untersuchung des Kothes, worauf wir unten zurückkommen. Für die Langsamkeit der Resorption spricht auch der Umstand, dass in manchen Fällen noch am zweiten Tage die Beschaffenheit des Harnes verändert war.

Was die Bearbeitung des Harnes anlangt, so wandten wir in dieser Versuchsreihe zwei verschiedene Methoden an,

die ein total verschiedenes Resultat ergaben. In der einen Reihe von Versuchen wurde der angesäuerte Harn stark eingedampft und dann mit Aether ausgeschüttelt. Das hat schon den Nachtheil, dass man sehr unangenehme Emulsionen erhält, die sehr lange stehen müssen, bis sich Harn und Aether wieder trennen. Der abgegossene Aether wurde dann verdampft und das Aetherextract auf Gallussäure und Pyrogallol untersucht.

In allen diesen Fällen wurde nie Gallussäure, wohl aber meist eine kleine Spur von Pyrogallol gefunden.

In anderen Fällen dieser ersten Versuchsreihe dagegen wurde der Harn sofort mit Bleiessig gefällt, der Niederschlag nach dem Auswaschen mit SH_2 zerlegt, das vom SH_2 befreite Filtrat mit Aether geschüttelt (wobei man keine Emulsion erhält, der Aether abgegossen, verdampft und das Aetherextract auf Gallussäure und Pyrogallol geprüft.

In diesen Fällen fand sich stets Gallussäure, wenn auch meist nur sehr wenig, aber niemals eine Spur von Pyrogallol.

Hierdurch dürfte wohl bewiesen sein, dass nach Fütterung von Tannin oder Gallussäure letztere im Harn auftritt, aber beim Eindampfen des sauren Harns zersetzt wird, wobei Spuren von Pyrogallol entstehen können. Findet man also unter diesen Umständen Pyrogallol, so ist es augenscheinlich erst im Harn entstanden.

Bei Fütterung kleiner (arzneilicher) Mengen von Tannin (resp. Gallussäure) ist aber der im Harn auftretende Antheil der Gallussäure nur sehr gering: die Gallussäure wird augenscheinlich vom Darm aus nur langsam und unvollkommen resorbirt. Dem entsprach auch der Umstand, dass sich im Koth reichlich Gallussäure (durch Aetherextraction) nachweisen liess, während es mir in dem in Aether unlöslichen Theil des Kothes nicht gelang, unverändertes Tannin mit Sicherheit nachzuweisen. Letzteres scheint also (soweit es nicht unzersetzt resorbirt wird) im Darm ziemlich vollständig in Gallussäure gespalten zu werden. Natürlich halte ich es dadurch nicht für ausgeschlossen, dass man gelegentlich auch

kleine Mengen Tannin im Koth nachweisen kann. Uebrigens wurde auch Rost im Koth kein Tannin gefunden.

Für die allmähliche Zersetzung kleiner im Harn enthaltenen Mengen von Gallussäure beim Eindampfen des sauren Harns sprachen auch direkte Versuche: versetzt man Harn mit soviel Gallussäure, dass er eben eine deutliche Reaction auf Eisenchlorid gibt, lässt ihn 24 Stunden stehen und dampft ihn dann nach dem Ansäuern ein, so sieht man bei der Prüfung auf Eisenchlorid die Reaction allmählich immer undeutlicher werden, wenn man den Harn wieder auf das frühere Volumen verdünnt.

Eine zweite Versuchsreihe war der Frage gewidmet, ob nach Einführung von Tannin per os bei Menschen und Hunden ein Theil der Substanz unverändert in den Harn übergehen kann. Auch in dieser Frage stehen sich die Resultate verschiedener Autoren unvermittelt gegenüber: Einige, namentlich Lewin und zum Theil auch Stockman u. A., haben Tannin im Harn gefunden, andere, wie Rost, niemals. Unsere Resultate fielen im Allgemeinen positiv aus. Natürlich war jede Möglichkeit einer Verunreinigung des Harnes mit Koth (der übrigens gar kein Tannin enthielt) oder mit Erbrochenem (was nicht vorkam) ausgeschlossen. Ich will gleich vorausschicken, dass bei Fütterung freien Tannins (zu mehreren Grammen) die Resultate meist nur undeutlich waren, dagegen ganz zweifellos bei Fütterung von Alkalitannat, was mit den Angaben Lewin's und Stockman's übereinstimmt.

Als zweckmässigste Methode bewährte sich uns die von Lewin angegebene, den frisch gelassenen Harn sofort in einem Gefäss aufzufangen, in dem sich über einer Schicht festen Kochsalzes gesättigte Kochsalzlösung in nicht zu geringer Menge befindet. Es entsteht dann ein flockiger, graubrauner Niederschlag, der sich langsam auf der Salzschrift niedersetzt, teilweise aber in der Kochsalzlösung schwebt. Es gelingt meist ganz gut, denselben für sich abzuheben, auf ein Filter zu bringen, ihn mit wenig Wasser zu lösen und die Lösung dann auf Tannin mit Hülfe von Leimlösung zu prüfen.

Weniger sicher ist die Methode, den angesäuerten Harn erst durch Schütteln mit Aether von der Gallussäure zu befreien und dann durch Schütteln mit Essigäther das Tannin in letzteren überzuführen. Es kann doch vorkommen, dass ein Theil der Gallussäure nicht in den Aether übergegangen ist und dann nachträglich noch in den Essigäther mitübergeht. Allerdings wäre dann immer noch die Leimprobe entscheidend, sie lässt aber bei ganz geringen Mengen Tannin in verdünnter Lösung eventuell auch im Stich. Uebrigens hat das Auftreten kaum nachweisbarer Spuren von Tannin im Harn praktisch kaum eine Bedeutung.

In einigen Fällen bemerkte ich nach Tanninfütterung Aetherextract des Harnes die Anwesenheit flüchtiger, expiratorisch nach Gerberlohe riechender Stoffe, die auch in das Benzol übergingen, aber Höllesteinlösung nicht reducirten.

Die widersprechenden Versuchsergebnisse verschiedener Autoren sind theilweise wohl jedenfalls auf individuelle Differenzen in den Resorptionsverhältnissen zurückzuführen, theilweise wohl auch auf die verschiedene Schnelligkeit und Vollständigkeit, mit der das Tannin im Tractus intestinalis von der Gallussäure zerspalten wird. Freies Tannin wird augenscheinlich in den meisten Fällen so gut wie gar nicht resorbirt, nur überschüssigem Alkali eingeführtes dagegen entschieden leichter. Die Möglichkeit einer Fernwirkung auf die Nieren lässt sich dann a priori nicht ganz in Abrede stellen, wird aber immer nur sehr unsicher sein. Die Tanninmengen, die man zu ärztlichen Zwecken in den Magen bringen kann, sind beschränkt wegen der sonst zu heftigen Lokalwirkung. Die Tanninalkalilösung wirkt an sich wohl weniger stark lokal, aber ich habe mich davon überzeugt, dass sie nach längerem Stehen schon unangenehme Wirkungen auf den Darm ausüben kann, und zwar augenscheinlich durch Bildung giftiger Oxydationsprodukte an der Luft.

5,0 gr. Tannin wurden in Lösung mit Soda schwach alkalisch übersättigt und die Lösung in zwei gleiche Theile getheilt. Die eine Hälfte, einem Hunde sofort per os beigebracht, hervorrief gar keine Erscheinungen. Die andere Hälfte blieb

24 Stunden stehen und war dann fast schwarz geworden: sie lief demselben Hunde per os beigebracht, die profusesten Durchfälle hervor. Man muss demnach bei der Beibringung alterer Alkalitannatlösungen zu arzneilichen Zwecken sehr vorsichtig sein.

Heutzutage wird Tannin zur Einwirkung auf die Nieren übrigens wenig mehr benutzt, und für die örtliche Einwirkung auf den Darm hat man es durch die im Magen unlöslichen Präparate (Tannigen und Tannalbin) ersetzt.

Die Resultate unserer Untersuchungen lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Bei Fütterung kleiner (arzneilicher) Mengen von Tannin oder Gallussäure sind die in den Harn von Menschen und Hunden übergehenden Mengen von Gallussäure nur sehr gering: der grösste Theil der in den Darm gebrachten oder in diesem aus Tannin entstandenen Gallussäure wird durch die Fäcalmassen ausgeschieden.
2. Dass kleine Mengen von Gallussäure sich im Harn allmählich zersetzen, ist sehr wahrscheinlich, und man findet dann meist nur Spuren von Pyrogallol. Es empfiehlt sich daher, zur Untersuchung den Harn nicht einzudampfen (jedenfalls nicht an der Luft), sondern ihn sofort mit Bleiessig zu fällen, in welchem Falle man niemals Pyrogallol findet. Hieraus geht hervor, dass sich im Organismus kein Pyrogallol aus Tannin bildet, was schon a priori bei der Giftigkeit des Pyrogallols anzunehmen ist.

Wohl aber kann extra corpus durch oxydirende Einwirkungen aus dem Tannin Pyrogallol entstehen, und es können daher die so entstandenen Oxydationsprodukte des Tannins giftig wirken.

3. Bei Fütterung grösserer Mengen von Gallussäure können reichlichere Mengen derselben in den Harn übergehen, doch scheinen in den Resorptionsverhältnissen erhebliche individuelle Differenzen zu bestehen. Alkalizusatz

- begünstigt den Uebergang der gefütterten Gallussäure in den Harn.
4. Bei Fütterung freien Tannins geht die unveränderte Substanz bei Menschen und Hunden nicht in einer nachweisbarer Menge in den Harn über, wohl aber bei Einführung frisch hergestellter Alkalitannatlösung. Zur Isolirung und zum Nachweis des Tannins empfiehlt sich das Aussalzen durch gesättigte Kochsalzlösung (Lewin) und die Fällung durch Leimlösung resp. globulinfreies Albumin.
 5. Zur Trennung kleiner Mengen von Pyrogallol und Gallussäure ist nur die Löslichkeit des ersteren in kochendem Benzin brauchbar, während alle unterscheidenden Reactionen ein unsicheres Resultat ergeben.
- Halle, im August 1897.