

Fütterungsversuche mit Indol.

Von
Eyvin Wang.

(Aus dem chem. Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin.)
(Der Redaction zugegangen, am 8. Juni 1899.)

Indol als Quelle der Indicanurie wurde zuerst von Jaffé¹⁾ nachgewiesen. Nach subcutanen Injectionen von Indol erschienen constant sehr beträchtliche Mengen von Indican im Harn. Die Ausscheidung fing schon wenige Stunden nach der Einspritzung an und war gewöhnlich innerhalb 24 Stunden beendigt.

Die Versuche wurden von Masson²⁾ wiederholt und zwar mit quantitativer Bestimmung der ausgeschiedenen Indigomenge. Einem Kaninchen wurde 0,135 g Indol subcutan injicirt: 36 Stunden nachher war der Harn wieder indicanfrei. Von Indigo wurde 0,0455 g nachgewiesen, was 30⁰/₁₀₀ des gegebenen Indols entspricht.

Quantitative Bestimmungen sind auch von Jaffé³⁾ ausgeführt worden: nach Injectionen von 0,15—0,20 g Indol wurden 21—27⁰/₁₀₀ und nach 0,05 g 16⁰/₁₀₀ als Indigo wiedergefunden.

1) Jaffé, Ueber den Ursprung des Indicans im Harn. Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1872, Bd. I, S. 2.

2) Masson, Des Matières colorantes du Groupe Indigo, considérées au Point de Vue Physiologique. Arch. de Physiologie norm. et path. Nr. 2 I, 1874, S. 960.

3) Jaffé, Ueber die Ausscheidung des Indicans unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Arch. f. patholog. Anatomie, Bd. 70, 1877, S. 78.

Durch Indolfütterung hat Baumann¹⁾ gezeigt, dass das Harnindican eine gepaarte Schwefelsäure ist, es lässt sich nämlich nach Indoleingabe eine gleichzeitige Vermehrung des Indicans und der gepaarten Schwefelsäuren constatiren. Nach 0,9 g reinem Indol, an einem Tage in verschiedenen Portionen mit dem Futter gegeben, dauerte die Ausscheidung über zwei Tage.

Ausser der indigobildenden Aetherschwefelsäure wurde auch eine andere Substanz gefunden, welche sich spontan zersetzt und neben Indigo keine Schwefelsäure abspaltet. Schmiedeberg²⁾ hält es für wahrscheinlich, dass diese Substanz eine gepaarte Glycuronsäure ist: er hat nämlich nach Benzolfütterungen das ausgeschiedene Phenol theils als Aetherschwefelsäure, theils als gepaarte Glycuronsäuren wiedergefunden. Das Vorkommen einer Indoxylglycuronsäure ist auch in der That von Külz³⁾ nach Indolfütterung nachgewiesen worden; G. Hoppe-Seyler⁴⁾ erwähnt auch das Auftreten dieser Verbindung nach Fütterung mit Orthonitrophenylpropionsäure.

Toxische Wirkung des Indols ist von Nencki⁵⁾ beobachtet worden: ein Hund bekam nach Eingabe von 2 g Indol in 24 Stunden starke Diarrhoe von Hämaturie begleitet.

Baumann und Brieger⁶⁾ sahen nach weit grösseren Mengen keine Intoxicationssymptome: nach mehr als 5 g an einem Tage gegeben wurde der Harn röthlichbraun.

1) Baumann, Zur Kenntniss der aromatischen Substanzen des Thierkörpers. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. I, 1877/78, S. 67.

2) Schmiedeberg, Ueber Oxydationen und Synthesen im Thierkörper. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XIV, 1881, S. 307.

3) Külz, Zur Kenntniss der synthetischen Vorgänge im thierischen Organismus. Arch. f. d. gesammte Physiologie, Bd. XXX, 1883, S. 485.

4) G. Hoppe-Seyler, Beiträge zur Kenntniss der indigobildenden Substanzen im Darm und des künstlichen Diabetes mellitus. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. VII, 1882/83, S. 425.

5) Nencki, Zur Geschichte des Indols und der Fäulnissprocesse im thierischen Organismus. Berichte d. deutschen chem. Gesellschaft, Bd. IX, 1876, S. 300.

6) Baumann und Brieger, Ueber Indoxylschwefelsäure, das Indican des Harns. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. III, 1879, S. 255.

Nachdem es mir gelungen war, quantitative Indicanbestimmungen nach einer bequemen und genauen Methode vorzunehmen, habe ich im Wintersemester 1896/97 auf Veranlassung des Herrn Prof. E. Salkowski eine Reihe von Fütterungsversuchen mit Indol ausgeführt, und zwar um Folgendes zu untersuchen:

1. Das Verhältniss zwischen dem gegebenen Indol und der ausgeschiedenen Indigomenge.
2. Das Verhältniss zwischen dem gegebenen Indol und der ausgeschiedenen Aetherschwefelsäuremenge.
3. Das Verhältniss zwischen dem ausgeschiedenen Indigo und den ausgeschiedenen Aetherschwefelsäuren.

Zu diesem Zwecke wurde eine mittelgrosse Hündin benutzt, die im Käfig gehalten wurde. Der Harn wurde zweimal täglich mit Katheter entleert und in Tagesmengen gesammelt. Während der Versuchsperioden bekam das Thier 450 g Fleisch, 50 g Speck und 150 g Reis pro Tag, es wurde jeden Morgen nach der Entleerung von Harn und Faeces gewogen.

Die Indicanbestimmungen wurden durch Titration mit Kaliumpermanganat ausgeführt: gewöhnlich wurden 200 cem. in Arbeit genommen, mit 50–60 cem. Bleizuckerlösung gefällt, wonach 150 cem. des Filtrates mit Obermayer's Reagens geschüttelt wurden.¹⁾

Die Stickstoffbestimmungen wurden nach dem Verfahren von Kjeldahl ausgeführt.

Zu den Bestimmungen von Gesamt- und Aetherschwefelsäure wurde die Methode von Baumann-Salkowski benutzt.

Das Indol stammte aus den Versuchen von E. und H. Salkowski über die Eiweissfäulniss;²⁾ der Schmelzpunkt war 52°.

Es wurde zuerst versucht, das Thier in Stickstoffgleichgewicht zu bringen, in der Hoffnung, dass dabei auch die tägliche Aetherschwefelsäure-Ausscheidung einen nahezu con-

1) Wang. Ueber die quantitative Bestimmung des Hamindicans. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXV, 1898, S. 406.

2) Salkowski. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. VIII, 1883/84, S. 436 ff.

stanten Werth bilden werde, wie es E. Salkowski¹⁾ an einem Hund beobachtet hat, der sich annähernd im Stickstoffgleichgewicht befand.

Die nachstehende Tabelle zeigt indessen, dass solche Verhältnisse nicht zu erreichen waren.

Datum	Gewicht	Harn- menge	Sp. v.	N im Harn in g	Aether- Schwefelsäure (BaSO ₄ in g) (a)	Indigo in mg (b)	$\frac{a}{b}$	Anmerkung
1896								
23. XI.	14 950							
24.	15 015	930	1013	10.2	0.212	13.1	16.2	Faeces
25.	200	800	1016	10.2	0.186	13.1	14.2	
26.	255	700	1017	8,6	0.157	14.4	10,9	»
27.	540	500	1022	9,8	0,144	10,4	13,8	»
28.	600	785	1014	9,7	0,129	9,5	13,5	»
29.	930	620	1018	9,3	0,122	6,6	18,4	»
30.	16 190	600	1019	9,1	0,144	13,6	10,6	»
1. XII.	270	890	1014	9,9	0,125	8,6	14,5	» 80 g = 23 g Trockensubstanz mit 6,13% N = 1,41 g
2.	420	710	1017	10,2	0,157	6,2	25,3	Von $\frac{1}{12}$ gekochtes Fleisch.
3.	470	940	1012	9,7	0,150	15,4	9,7	»
4.	630	750	1018	10,8	0,126	11,9	10,6	»
5.	910	695	1018	10,6	0,106	10,1	10,4	»
6.	980	970	1012	11,0	0,144	11,8	12,2	»
7.	980	810	1015	9,8	0,165	19,3	8,6	»
8.	17 180	665	1020	10,2	0,120	11,9	10,9	»
9.	280	755	1020	10,8	0,110	5,3	20,8	»
10.	410	660	1023	12,8	0,127	9,5	13,3	»

Nach 17 Tagen war also noch kein Stickstoffgleichgewicht erreicht. Die Ausscheidung durch den Harn war am letzten Tage nur bis 12,8 g gestiegen und hatte sich sonst zwischen 9 und 11 g gehalten. Dagegen berechnet sich die Stickstoffzufuhr, wenn man den Stickstoffgehalt des Fleisches zu 3,4% und den des Reises zu 1% setzt, auf 16,8 g.

1) Salkowski, Ueber die quantitative Bestimmung der Schwefelsäure im Harn. Arch. f. patholog. Anatomie, Bd. 79, 1880, S. 554.

In 17 Tagen sind also:

N mit der Nahrung aufgenommen	285,6 g
N durch den Harn ausgeschieden	472,5
Differenz	+ 113,1 g
Gewichtszunahme 2440 g entspricht ca.	81,0
Rest	32,1 g N.

Der gefundene Rest von 32 g Stickstoff ist also vom Organismus nicht ausgenutzt worden. Diese Menge scheint indessen auffallend gross zu sein, und deshalb wurde an einem Tage der Stickstoffgehalt der Faeces bestimmt (am 30. XI) und zu 1,41 g gefunden, also nicht abnorm hoch für die Faeces von 2 Tagen.

Endlich wurde auch, um das Verhältniss zwischen Stickstoff und Schwefel zu untersuchen, an einzelnen Tagen die totale Schwefelausscheidung bestimmt: die Resultate zeigten jedoch, wie aus dem Folgenden hervorgeht, keine Abweichung der normalen Werthe:

Datum	Harnmenge	N im Harn	Total-Schwefel		N H ₂ SO ₄
			als BaSO ₄	als H ₂ SO ₄	
26. XI.	700	8,6	4,1134	1,7276	5,0
2. XII.	710	10,2	4,6746	1,9633	5,2
3. XII.	940	9,7	4,6535	1,9545	5,0
7. XII.	810	9,8	4,6433	1,9502	5,0
9. XII.	755	10,8	4,9588	2,0827	5,2

Mein Versuch war aber nicht als eine exacte Stoffwechseluntersuchung geordnet. Faeces wurden ja nur einmal auf Stickstoff und die gegebene Nahrung wurde gar nicht analysirt. Der Stickstoffumsatz des Thieres war auch nur eine Nebensache und gehörte nicht in meinen Plan, da dieser ja nur in Untersuchungen über das Verhältniss zwischen Indican und Aetherschwefelsäure unter Indolfütterung bestand.

Die Aetherschwefelsäure-Ausscheidung stellte nicht, wie erwartet war, eine fast constante Grösse dar: von den zwei ersten Tagen, in welchen die Werthe möglicher Weise wegen der früheren Ernährung höher als die übrigen wären, abgesehen,

wird man indessen eine Aetherschwefelsäure-Ausscheidung finden, die zwischen 12 und 14 cg ausgedrückt als BaSO_4 pro Tag liegt, doch mit einzelnen Variationen, die sowohl höher (max. 16,5 cg) als niedriger (min. 10,6 cg) sind. Die durchschnittliche Ausscheidung vom 26. XI. bis 10. XII. macht 13,5 cg aus. Auch wenn man in dieser Zeit Durchschnittszahlen für kürzere Perioden auf je 5 Tage ausrechnet, wird man ziemlich constante Werthe finden, die von den obengenannten nicht besonders abweichen:

vom 26. XI. bis 30. XI.	13,9 cg pro Tag
1. XII. 5. XII.	13,3
6. XII. 10. XII.	13,3

Wie die Aetherschwefelsäuren, verhält sich auch das Indican, die Variationen von Tag zu Tag sind jedoch etwas grösser. Das durchschnittliche Tagesquantum vom 26. XI. bis 10. XII. macht 10,9 mg aus (max. 19,3, min. 5,3 mg). Bezüglich des Indicans wird man auch gut übereinstimmende Durchschnittswerthe für dieselben kürzeren Perioden wie oben finden:

vom 26. XI. bis 30. XI.	10,9 mg pro Tag
1. XII. 5. XII.	10,4
6. XII. 10. XII.	11,4

Zwischen Aetherschwefelsäuren und Indican gibt es kein constantes Verhältniss, der durchschnittliche Quotient ist 13,8, mit Schwankungen von 25,3 bis 8,6.

Bis zum 1. XII. wurde ungekochtes Fleisch gegeben, welches in Portionen, die 3—4 Tage dauerten, eingekauft war, dasselbe wurde im Eiskasten aufbewahrt und sah immer ganz frisch aus. Trotzdem wäre es ja denkbar, dass eine variirende Bakterienzufuhr Einfluss auf das Indican und die Aetherschwefelsäurebildung haben könnte. Das Kochen des Fleisches unmittelbar vor der Fütterung hat nach Peurosch¹⁾ keinen Einfluss auf die Ausscheidung des Indicans: Haagen²⁾ hat auch

1) Peurosch, Beiträge zur Lehre über die Entstehung des Indicans im Thierkörper. — Dissertation, Königsberg 1877, S. 22.

2) Haagen, Ueber den Einfluss der Darmfäulniss auf die Entstehung der Kynurensäure beim Hunde. — Dissertation, Königsberg 1887, S. 12.

keine hervortretende Aenderung der qualitativen Indicanreaction bei Sterilisirung der Nahrung constatirt; dagegen nahm die Kynurensäureausscheidung um 10.9% ab, nachdem statt ungekochten Fleisches gekochtes gegeben war. Albu¹⁾ beobachtete keine wesentliche Verminderung der Fäulnisprodukte des Eiweisses bei Gebrauch von sterilisirter Nahrung.

Das Kochen des Futters änderte bei meinen Versuchen weder Indican noch Aetherschwefelsäure-Ausscheidung, die täglichen Schwankungen wurden auch nicht weniger hervortretend.

Da ich aber constante Durchschnittswerthe sowohl für Indican als Aetherschwefelsäure constatirt hatte, fing ich am 11. XII. mit den Indolfütterungen an.

Die abgewogene Indolmenge wurde auf ein Stückchen ungekochtes Fleisch geschüttet, dies wurde zusammengerollt und von dem Hunde ganz ohne Widerwillen verschluckt.

Das Resultat dieser Fütterungsversuche geht aus folgender Tabelle hervor:

Dat.	Gewicht	Harn	Sp. v.	N	Total- schwefel- säure als BaSO ₄	Aether- schwefel- säure als BaSO ₄ (a)	Indigo b	$\frac{a}{b}$ c	Anmerkungen
1896									
6. XI.	16 980	970	1012	11.0		0.144	11.8	12.2	
7.	980	810	1015	9.8		0.165	19.3	8.6	Faeces
8.	17 180	665	1020	10.2		0.120	11.9	10.9	
9.	280	755	1020	10.8		0.110	5.3	20.8	
10.	410	660	1023	12.8		0.127	9.5	13.3	
Durchschnitt der I. Vorperiode						0,133	11.4		
Indolperiode I.									
11.	17 430	915	1016	11.8		1.305	521.6	2.5	1.0 g Indol Albuminurie
12.	460	535	1025	9.9		1.301	611.5	2.4	1.0 u. Blau
13.	730	560	1023	11.2		0.805	244.6	3.3	0.50

1) Albu, Ueber den Einfluss verschiedener Ernährungsweise auf die Darmfäulnis. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 32. S. 510.

Dat.	Gewicht	Harn	Sp. v.	N	Total- schwe- fel- säure als BaSO ₄	Aether- schwe- fel- säure als BaSO ₄ (a)	Indigo (b)	a b	Anmerkungen
14.	17 900	600	1023	11,6		0,158	16,6	9,5	Albuminurie u. Blut
15.	920	620	1022	12,2		0,169	30,7	5,5	Faeces breiig
16.	18 100	580	1023	12,3		0,241	53,6	4,5	» » »
17.	17 940	530	1022	9,9		0,178	27,2	6,5	» flüssig
18.	18 270	640	1016	9,6		0,205	34,9	5,9	» breiig
19.	270	625	1016	9,0		0,220	26,0	8,5	» geformt
1897									
7. I.	20 670								
8.	770	540	1025	12,5	3,033	0,191	20,1	9,5	»
9.	850	715	1019	12,3	2,934	0,200	21,0	9,5	
10.	950	540	1025	12,5	2,657	0,164	17,5	9,4	
11.	21 140	595	1023	12,3	2,635	0,162	15,3	10,6	»
12.	230	535	1023	12,0	2,544	0,163	13,4	12,1	
13.	380	550	1022	11,3	2,177	0,165	12,6	13,1	»
14.	450	600	1020	11,7	2,160	0,149	12,6	11,8	
15.	530	595	1023	12,2	2,271	0,153	12,2	12,5	
Durchschnitt der II. Vorperiode						0,158	13,2		
Indolperiode II.									
16.	21 650	585	1025	13,0	2,516	0,870	255,8	3,3	» 0,50 gr. Indol
17.	670	455	1031	13,3	2,659	0,542	158,7	3,4	» 0,25 » »
18.	21 720	710	1023	14,5	3,042	0,162	16,4	9,9	»
19.	720	545	1030	14,7	3,006	0,129	5,1	25,0	
20.	850	560	1030	15,4	3,185	0,085	6,1	14,0	»
Durchschnitt der III. Vorperiode						0,125	9,2		
Indolperiode III.									
21.	21 850	880	1017	14,0	3,101	0,803	245,6	3,3	» 0,50 g Indol Schwache Albuminreact.
22.	800	530	1028	13,4	2,625	0,608	157,3	3,9	» 0,25 » » » »
23.	880	610	1025	13,7	2,833	0,161	14,1	11,4	
24.	980	665	1022	13,1	2,753	0,157	15,6	10,1	
25.	920	765	1021	15,3	2,907	0,187	18,4	10,1	
26.	800	620	1022	12,6	2,785	0,156	9,8	15,9	»
Durchschnitt der IV. Vorperiode						0,167	14,6		

Dat.	Gewicht	Harn	Sp. v.	N	Total- schwefel- säure als BaSO ₄	Aether- schwefel- säure als BaSO ₄ (a)	Indigo (b)	$\frac{a}{b}$	Anmerkungen
------	---------	------	--------	---	----------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------	---------------	---------------	-------------

Indolperiode IV.

27.	21 930	575	1024	13,5	3,022	0,927	286,3	3,2	0,50 g Indol
28.	22 060	690	1020	13,2	2,655	0,580	121,1	4,8	» 0,25 »
29.	22 020	540	1025	12,7	2,862	0,171	14,1	12,1	
30.	21,700								» 4-5 halbfüssige
31.	900	320	1044	14,8	3,199	0,186	25,6	7,3	
1.2.	22 060	450	1047	14,7	3,036	0,169	16,8	10,1	
2.	20	550	1026	12,9	2,704	0,143	9,7	14,7	
3.	100	480	1030	13,0	2,799	0,154	9,7	15,8	
4.	70	505	1025	13,5	2,703	0,107	8,1	13,3	
Durchschnitt der V. Vorperiode						0,135	9,2		

Indolperiode V.

5.	22,250	480	1031	13,7	2,736	0,488	137,4	3,6	0,25 g Indol
6.	290	560	1027	14,1	2,941	0,327	54,7	5,9	» 0,10 »
7.	210	800	1018	13,8	2,778	0,163	12,7	12,8	35 g Reis zurück
8.	110	400	1037	13,6	2,724	0,099	14,0	7,1	85
9.	110	330	1043	12,8	2,729	0,105	10,2	10,3	

Den 19. XII. 96 wurde die Versuchsreihe abgebrochen und 8. I. 97 wieder aufgenommen. Der Hund bekam in der Zwischenzeit gemischte Abfälle; vom 7. I. wieder 450 g Fleisch, 50 g Speck und 150 g Reis. Auch dies Mal war Stickstoffbilanz nicht zu erreichen; das Thier zeigte auch jetzt eine rasche Gewichtszunahme.

Nach einigen Tagen trat doch eine sehr gleichmässige Ausscheidung von Aetherschwefelsäuren ein, wie die Indigomenge nach kurzer Zeit sich auch constant zeigte.

Ausser den früher ausgeführten Bestimmungen wurde die Gesamtschwefelsäure in dieser Periode auch täglich bestimmt.

Alles in Allem wurde also Indol in 5 Perioden, und zwar in wechselnder Menge von 2,5—0,35 gr. auf 3 und 2 Tage vertheilt gegeben.

Der Hund befand sich während der Indolperioden nicht so wohl wie sonst, er war ein wenig unruhig, der Appetit war nicht wie gewöhnlich: während sonst die ganze Portion auf ein Mal gefressen wurde, dauerte es während der Indolperioden mehrere Stunden, bis die ganze Portion verzehrt war. Zwei Tage nach der letzten Indoleingabe wurde vom Futter ein wenig Reis (35 und 80 g) übrig gelassen.

Auch während der Indolperioden zeigte das Thier Gewichtszunahme, nicht aber so rapid wie sonst. Die Stickstoffausscheidung durch den Harn war während der Indolfütterungen nicht vermindert.

Die Harnentleerungen geschahen nicht so regelmässig wie vorher, wo es sich vollständig genügend gezeigt hatte, die Katheterisirung zwei Mal täglich auszuführen, und die ganze Harnmenge zu sammeln. Während der Indolperioden wurde ausserdem der Harn zwischen 6 Uhr Nachmittags und 8 Uhr Morgens entleert und in eine Porcellanschale durch das Ausflussrohr des Käfigs gesammelt.

Deutliche Vergiftungssymptome wurden nach der ersten Indoleingabe beobachtet, das Thier bekam 2,5 g Indol auf 3 Tage vertheilt. Schon am ersten Tage war deutliche Albuminreaction nachweisbar. Am zweiten Tage gab der Harn auch deutliche Blutreaction. Eiweiss war 3 Tage und Blut 2 Tage nach der letzten Indoldarreichung noch nachweisbar. Ausserdem hatte diese Indolperiode eine Diarrhoe, welche 6 Tage dauerte, zur Folge, und von gesteigerter Indican- und Aetherschwefelsäure-Ausscheidung begleitet war.

Bei der Eingabe von 0,75 g Indol, auf zwei Tage vertheilt, enthielt der Harn nur ein Mal (Versuch 3) eine unbedeutende Menge Albumin. — Nach Versuch 4 trat eine acute Diarrhoe ein, welche nur einen Tag dauerte. Der Hund hatte damals Gelegenheit gehabt, aus dem Käfig herauszukommen: in 3 verschiedenen Arbeitsräumen im Laboratorium wurden am nächsten Morgen 4—5 Portionen halbflüssige Stühle

und ein bedeutendes Quantum Harn gefunden. Der 24 stündliche Harn war also nicht zu untersuchen. Den folgenden Tag war sowohl Indican als Aetherschwefelsäure in gesteigerter Menge vorhanden.

Unter sämtlichen Fütterungsversuchen waren die Faeces bedeutend dunkler gefärbt als sonst, und war die Consistenz auch nicht vollständig so fest wie gewöhnlich. Deutlichen Indolgeruch konnte ich nie constatiren.

Das Indol scheint jedes Mal im Laufe von 24 Stunden vollständig ausgeschieden zu sein. Schon am ersten Tage nach jeder Indolperiode wurden wieder normale Werthe sowohl für Indigo als Aetherschwefelsäuren gefunden.

Der Harn zeigte sich in den Indolperioden von dunklerer Farbe, speciell kam dies nach einigen Stunden zum Vorschein, und zwar nahm die Farbenintensität gegen die Oberfläche zu. Der Harn, welcher Nachmittags durch den Katheter entleert war, sowie der Theil, welcher im Laufe der Nacht aus dem Käfig gesammelt war, zeigten am ersten Tage des ersten Indolversuches eine reichliche Abscheidung von freiem Indigoblau, welches ein kupferglänzendes Häutchen auf der Harnoberfläche bildete. Eine so reichliche spontane Abspaltung von Indigo wurde nach den späteren Fütterungen nicht beobachtet; der Harn zeigte aber jedes Mal, wenn er Nachts über gestanden hatte, eine deutliche grüne Fluorescenz, und bei den Schwefelsäurebestimmungen wurde die alkalische Chlorbaryumfällung deutlich blau gefärbt.

Der Harn zeigte unter diesen Umständen eine stark reducirende Wirkung auf Kupferoxyd in alkalischer Lösung. Um Glycuronsäure nachzuweisen, wurde keine genaue Untersuchung gemacht. Die gefundene Menge Aetherschwefelsäure zeigt jedoch, dass ein Theil des gegebenen Indols als andere Verbindungen ausgeschieden waren. Die aus dem gegebenen Indol berechnete Menge Aetherschwefelsäure ist nämlich grösser als was in dem Harn nachgewiesen worden war.

1. Versuch (3 Tage).

Gepaarte Schwefelsäure während der Indolfütterung	3,411 g BaSO ₄
Gepaarte Schwefelsäure in der Vorperiode = 0,133 g BaSO ₄ pro Tag, also für 3 Tage	0,399 »
<hr/>	
Ueberschuss der gepaarten Schwefelsäure	3,012 g BaSO ₄
Gepaarte Schwefelsäure, welche der Menge des zu- geführten Indols (2,5 g) entspricht	4,9698 » »
<hr/>	
Differenz	1,9578 = 39,4

2. Versuch (2 Tage).

Gepaarte Schwefelsäure von 2 Tagen während der Indolfütterung	1,412 g BaSO ₄
Gepaarte Schwefelsäure von 2 Tagen im normalen Harn	0,316 »
<hr/>	
Ueberschuss der gepaarten Schwefelsäure	1,096 g BaSO ₄
Gepaarte Schwefelsäure, welche der zugeführten Indol- menge von 0,75 g entspricht	1,4909 » »
<hr/>	
Differenz	0,3949 g = 26,5

3. Versuch (2 Tage).

Gepaarte Schwefelsäure von 2 Tagen während der Indolfütterung	1,401 g BaSO ₄
Gepaarte Schwefelsäure von 2 Tagen im normalen Harn	0,250 »
<hr/>	
Ueberschuss der gepaarten Schwefelsäure	1,151 g BaSO ₄
Gepaarte Schwefelsäure, welche der zugeführten Indol- menge von 0,75 g entspricht	1,4909 »
<hr/>	
Differenz	0,3399 g = 22,8

4. Versuch (2 Tage).

Gepaarte Schwefelsäure von 2 Tagen während der Indolfütterung	1,507 g BaSO ₄
Gepaarte Schwefelsäure von 2 Tagen im normalen Harn	0,334 »
<hr/>	
Ueberschuss der gepaarten Schwefelsäure	1,173 g BaSO ₄
Gepaarte Schwefelsäure, welche der zugeführten Indol- menge von 0,75 g entspricht	1,4909 »
<hr/>	
Differenz	0,3179 g = 21,3

5. Versuch (2 Tage).

Gepaarte Schwefelsäure von 2 Tagen während der Indolfütterung	0,815 g BaSO ₄
Gepaarte Schwefelsäure von 2 Tagen im normalen Harn	0,270
<hr/>	
Ueberschuss der gepaarten Schwefelsäure	0,545 g BaSO ₄
Gepaarte Schwefelsäure, welche der zugeführten Indolmenge von 0,35 g entspricht	0,6958
<hr/>	
Differenz	0,1508 g = 21,7%

Man sieht also, dass die geringste procentische Ausscheidung von Aetherschwefelsäuren der grössten Zufuhr von Indol entspricht, was auch mit der Beobachtung gut übereinstimmt, dass eben in diesem Falle die spontane Abspaltung von Indigo am reichlichsten war.

Als Vergleich lässt sich anführen, dass Baumann¹⁾ nach Fütterung mit 0,9 g Indol, 68,6% (d. i. eine Differenz von 31,4%) als Aetherschwefelsäure wiedergefunden hat.

Die früheren Untersuchungen über Indigoproduktion nach Indolfütterung sind mit der quantitativen Methode von Jaffe²⁾ ausgeführt worden, und wird nach dieser Methode Chlorkalklösung als Oxydationsmittel gebraucht, und der gebildete Indigo schliesslich gewogen. Diese Methode ist sehr umständlich und die Oxydation mit Chlorkalk sehr schwierig, weil der Zusatz einer zu reichlichen Menge Verlust von Indigo verursacht, indem ein Theil Indigo zu Isatin oxydirt wird: eine zu kleine Menge des Oxydationsmittels wird nicht im Stande sein, eine vollständige Oxydation des Indoxyls zu bewirken. — Die gefundenen Werthe sind auch ziemlich schwankend,³⁾ und man muss ja von vornherein erwarten, dass dieselben zu gering sind.

1) Baumann: Zur Kenntniss der aromatischen Substanzen des Thierkörpers. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. 1877/78, S. 67.

2) Jaffe: Ueber den Nachweis und die quantitative Bestimmung des Indicans im Harn. Arch. für die gesammte Physiologie, Bd. III, 1870, S. 458.

3) Siehe S. 557.

Bei Berechnung der ausgeschiedenen Indigomenge wird man in meinen Versuchen finden, dass dieselbe etwa der Hälfte von der zugeführten Indolmenge entspricht.

1. Versuch (2,5 g Indol).

Indigo von 3 Tagen während der Indolfütterung	1,3777 g
Indigo von 3 Tagen in normalem Harn	0,0342 »
Ueberschuss des Indigos	1,3435 g
Indigo, welcher dem zugeführten Indol entspricht	2,8 » 1

Von der berechneten Menge ist also **47,98%** gefunden.

2. Versuch (0,75 g Indol).

Indigo von 2 Tagen während der Indolfütterung	0,4145 g
Indigo von 2 Tagen in normalem Harn	0,0264 »
Ueberschuss des Indigos	0,3881 g
Indigo, welcher dem zugeführten Indol entspricht	0,84 »

Von der berechneten Menge ist also **46,20%** gefunden.

3. Versuch (0,75 g Indol).

Indigo von 2 Tagen während der Indolfütterung	0,4029 gr
Indigo von 2 Tagen in normalem Harn	0,0184 »
Ueberschuss des Indigos	0,3845 g
Indigo, welcher dem zugeführten Indol entspricht	0,84 »

Von der berechneten Menge ist also **45,77%** gefunden.

4. Versuch (0,75 g Indol).

Indigo von 2 Tagen während der Indolfütterung	0,4074 gr.
Indigo von 2 Tagen in normalem Harn	0,0292 »
Ueberschuss des Indigos	0,3782 gr.
Indigo, welcher dem zugeführten Indol entspricht	0,84 »

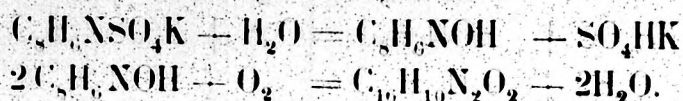
Von der berechneten Menge ist also **45,02%** gefunden.

5. Versuch (0,35 g Indol).

Indigo von 2 Tagen während der Indolfütterung	0,1921 gr.
Indigo von 2 Tagen in normalem Harn	0,0184 »
Ueberschuss des Indigos	0,1737 gr.
Indigo, welcher dem zugeführten Indol entspricht	0,392 »

Von der berechneten Menge ist also **44,31%** gefunden.

1. Nach Baumann und Brieger wird indoxylschwefelsaures Kalium folgender Weise in Indigo übergeführt:



Die Indigoausscheidung bei diesem Hunde ist also sehr constant und die procentische Menge zeigt sich unabhängig von dem gegebenen Quantum. Die Indigomenge ist aber nicht so gross wie die der Aetherschwefelsäuren, selbst wenn man die ganze Indigomenge als indoxylschwefelsaures Kalium betrachtet, was jedenfalls nicht richtig ist, indem auch eine andere indigo-bildende Substanz, welche aber keine Schwefelsäure abspaltet, vorhanden ist.

Ausser Indoxyl ist es also auch nothwendig, eine Bildung von anderen Oxydationsprodukten, welche kein Indigo liefern, sondern sich als gepaarte Schwefelsäure ausscheiden, anzunehmen.

Vollständig analoge Verhältnisse sind bei der Phenol-ausscheidung beobachtet worden. Tauber¹⁾ und Auerbach²⁾ haben etwa 30—60% des gegebenen Phenols im Harn wiedergefunden. Schaffer³⁾ erhielt dasselbe Resultat, zugleich wurden Aetherschwefelsäure-Bestimmungen ausgeführt, und die Menge dieser Säure war viel grösser als dem ausgeschiedenen Phenol entspricht. Schmiedeberg⁴⁾ hat später gezeigt, dass die Ausscheidung von Aetherschwefelsäuren in dem Falle Schaffer's vollständig mit dem gegebenen Phenol übereinstimmt. Baumann und Preusse⁵⁾ haben gezeigt, dass die Benzolfütterung Ausscheidung von Dioxybenzolen (Hydrochinon und Brenzkatechin) bewirken, und die letzteren kommen in Verbindung mit Schwefelsäure vor.

In ähnlicher Weise kann man sich also denken, dass sich

1) Tauber, Beiträge zur Kenntniss über das Verhalten des Phenols im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. II, 1878, S. 368.

2) Auerbach, Zur Kenntniss der Oxydationsprocesse im Thierkörper. Arch. f. pathol. Anatomie, Bd. LXXVII, 1879, S. 231.

3) Schaffer, Ueber die Ausscheidung des dem Thierkörper zugeführten Phenols. Journal f. pract. Chemie, Bd. XVIII, 1878, S. 282.

4) Schmiedeberg, Ueber Oxydationen und Synthesen im Thierkörper. Arch. f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. XIV, 1881, S. 310.

5) Baumann und Preusse, Zur Kenntniss der Oxydation und Synthese im Thierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. III, 1879, S. 156.

neben Indoxyl auch andere Oxydationsprodukte bilden, wie Oxindol, Dioxindol und Isatin; diese werden nicht als indigobildende Substanzen ausgeschieden (Masson,¹) Niggeler²). Darüber dass sie (oder jedenfalls Isatin) aber eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren bewirken, habe ich mich durch Selbstversuche überzeugt.

Nach 2,0 g Isatin mit 4 Portionen à 0,50 g im Laufe von 1¹/₂ Stunden genommen, zeigte die Aetherschwefelsäuremenge eine Steigerung von 0,7728 g BaSO₄ bis 1,4339 g, den folgenden Tag war es wieder 0,7583 gr. BaSO₄. Die Indigoausscheidung an denselben Tagen zeigte 5,8, 5,6 und 7,8 mg.

Aus diesen Untersuchungen geht also hervor:

1. Dass Indol vom Darmkanal innerhalb 24 Stunden durch den Harn ausgeschieden wird.
2. Dass 1,0 g Indol deutliche Vergiftungssymptome bei einem mittelgrossen Hunde hervorzubringen im Stande ist.
3. Dass eine geringere Menge Aetherschwefelsäure, als dem gegebenen Indol entspricht, ausgeschieden wird.
4. Dass etwa die Hälfte von dem gegebenen Indol als indigobildende Substanz ausgeschieden wird.
5. Dass neben indoxylschwefelsaurem Kalium auch andere gepaarte Schwefelsäuren gebildet werden.
6. Dass die Indigoausscheidung unter normalen Verhältnissen bei gleichmässiger Nahrung keine constante Grösse bildet.
7. Dass die Aetherschwefelsäuren unter letzterwähnten Verhältnissen auch durchaus nicht immer eine fast constante Grösse bilden.
8. Dass es kein constantes Verhältniss zwischen Indican und Aetherschwefelsäure gibt.
9. Dass Kochen der Nahrung ohne Einfluss auf Indican- und Schwefelsäureausscheidung ist.

1) Masson, Des Matières colorantes du Groupe Indigo etc. Arch. de Physiologie norm. et pathol. Bd. 2 I, 1874. S. 961.

2) Niggeler, Ueber Harnfarbstoffe aus der Indigogruppe. Arch. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie, Bd. III, 1875, S. 70.

Längere Zeit nachdem diese Untersuchungen beendet waren, hat es sich gezeigt, dass die Indigobestimmungen nach einer Methode ausgeführt sind, welche nicht immer brauchbar ist, warum ich die Methode später modificirt habe.¹⁾

Diese Modification scheint jedoch ohne Bedeutung zu sein, wenn es sich um Hunde handelt, die eine Nahrung bekommen, wie die in meinem Versuche war. Fremde Bestandtheile, welche störend auf die Titrirung einwirken, kommen nämlich unter diesen Umständen kaum in Betracht. Um den möglichen Fehler zu finden, habe ich Kontrollversuche mit zwei Hunden ausgeführt, welche mir von Herrn Prof. S. Torup in dem physiologischen Institut der Universität gütigst zu meiner Disposition überliefert wurden. Die Thiere bekamen 450 g Fleisch, 50 g Fett und 150 g Reis pro Tag.

Die Indicanbestimmungen wurden täglich ausgeführt und zwar mit Parallelbestimmungen nach meiner ersten und meiner modificirten Methode. Das Resultat war wie folgt:

Versuch I.

Versuch II.

Datum	Harnmenge	Alte Methode	Modific. Methode	Datum	Harnmenge	Alte Methode	Modific. Methode
1899				1899			
6. I.	230	1,33 mg	0,78 mg	25. I.	680	5,74 mg	3,71 mg
8.	780	7,70 >	5,06 >	26.	1240	10,08 >	7,45 >
9.	760	2,34 >	2,11 >	27.	1370	14,01 >	9,83 >
10.	600	2,85 >	2,26 >	28.	1100	21,75 >	17,25 >
11.	650	2,73 >	2,54 >	29.	1030	20,90 >	18,00 >
12.	600	0,82 >	0,82 >	30.	1470	25,32 >	23,41 >
13.	800	2,85 >	2,89 >	31.	600	8,22 >	8,02 >
				1. II.	880	30,89 >	29,12 >
				2.	1140	13,71 >	12,23 >
				3.	220	10,13 >	9,11 >

Die beiden Hunde waren vor der Untersuchung mit gemischten Abfällen gefüttert. Am Anfang beider Perioden gibt meine ursprüngliche Methode Werthe, die etwas zu hoch

¹⁾ Wang. Weiteres über die quantitative Bestimmung des Harnindikans. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXVII, 1899, S. 135.

sind. Der Unterschied zwischen den beiden Verfahren nimmt doch allmählich ab, sodass die Differenz, welche sich in dem einen Falle ergibt, zu klein ist, um den Resultaten gegenüber, welche meine Fütterungsversuche mit Indol gegeben haben, eine Rolle spielen zu können.

Ich werde schliesslich auch diese Gelegenheit benutzen, Herrn Prof. E. Salkowski sowohl für das Interesse, womit er meiner Arbeit gefolgt ist, als auch für die freundliche Ueberlassung des Untersuchungsmaterials herzlichst zu danken.

Kristiania, den 9. Mai 1899.