

Über die Entstehung der Ätherschwefelsäure im Organismus.

Von

Dr. **T. Sato** aus Tokio (Japan).

(Aus der chemischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität zu Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 27. Oktober 1909.)

Die Quantität der im Harn erscheinenden Ätherschwefelsäuren hängt nach unseren bisherigen Kenntnissen ausschließlich von der Quantität derjenigen Substanzen im Organismus ab, welche Schwefelsäure unter Bildung von Ätherschwefelsäuren zu binden in stande sind. Es ist nun aber wohl denkbar, daß auch noch ein anderer Faktor Einfluß darauf haben könnte. Bei Vergiftungen mit Phenol sehen wir allerdings mitunter, daß die präformierten Sulfate so gut wie vollständig aus dem Harn verschwinden, aber das ist nicht immer der Fall, es kommt auch vor, daß bei ausgesprochener Phenolvergiftung der Harn noch Sulfate enthält. Warum haben sich in solchen Fällen nicht mehr Ätherschwefelsäuren gebildet? Man kann sich unter anderem vorstellen, daß sich Ätherschwefelsäuren nicht aus fertigen Sulfaten im Organismus bilden — dagegen spricht auch die Unwirksamkeit derselben bei Phenolvergiftung —, daß vielmehr die Paarung des Phenols und ähnlicher Körper mit Schwefelsäure nur dann erfolgt, wenn die Schwefelsäure aus bestimmten Vorstufen entsteht. Diese Vorstellung ist einer experimentellen Prüfung zugänglich, indem man Tieren, die Phenol erhalten haben, schwefelhaltige Körper verschiedener Art beibringt, von denen feststeht, daß sie im Organismus zu Schwefelsäure oxydiert werden. So würde sich vielleicht auch ein Antidot gegen Phenolvergiftung ergeben. In dieser Absicht, nämlich Antidote gegen Phenol zu finden, hat schon **S. Tauber**¹⁾ im Hofmeisterschen Laboratorium Versuche mit verschiedenen schwefelhaltigen Körpern angestellt und gefunden, daß schweflig-

¹⁾ Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XXXVI, S. 197 (1895).

saures Natron und seine Acetaldehydverbindung bei intravenöser Applikation eine unzweifelhafte, wenn auch nicht sehr erhebliche, Entgiftungswirkung auf subcutan beigebrachtes Phenol ausüben, während andere Schwefelverbindungen, nämlich Sulfat, Pyrosulfat, Äthylsulfat, Dithionat, Pyrosulfid, Thiosulfat, Taurin unwirksam waren. Aus im Original ausführlich erörterten Gründen macht sich die Wirkung bei interner Applikation des Phenols nicht bemerkbar.

Uns interessierte weniger die antidotarische Wirkung gegen Phenol, als vielmehr die Frage, ob sich bei einem Phenoltier durch bestimmte schwefelhaltige Substanzen eine Vermehrung der Ätherschwefelsäure herbeiführen läßt über diejenige Menge hinaus, welche das Phenoltier an sich schon ausscheidet. Auf Veranlassung von Prof. E. Salkowski und unter Leitung desselben habe ich mich mit dieser Frage beschäftigt.

Als Versuchs-tiere wurden ausschließlich Kaninchen benutzt, die mit 600 g Weißkohl pro die gefüttert wurden. Das Phenol, welches zur Steigerung der Ausscheidung der Ätherschwefelsäure diente, wurde in einer Quantität von 0,2—0,3 g pro die in Form einer 1⁰/₁₀igen wässerigen Lösung durch einen dünnen elastischen Katheter in den Magen eingeführt. Sollte etwa eine schwefelhaltige Substanz gleichzeitig eingeführt werden, so geschah es meist ebenso per os, und zwar in der genannten Phenollösung gelöst oder suspendiert. Wenn aber die Substanz schon vorher gelöst, und das Volumen der Lösung durch den Zusatz von Phenollösung allzu groß wurde, so kam eine stärkere (2⁰/₁₀ige) Phenollösung in Anwendung. Abweichend davon wurde nur Schwefelharnstoff in einer Lösung 1 : 10 subcutan injiziert.

Der Urin wurde jede 2 × 24 Stunden gesammelt und untersucht. Um den Urin scharf abzugrenzen, wurde die Harnblase an den betreffenden Tagen Punkt zwölf Uhr von außen durch die Bauchwand stark ausgedrückt, bis kein Tropfen Urin mehr zum Vorschein kommt. Leider war dieses Verfahren manchmal recht schwierig. Bei einem Tiere z. B. war das Pressen oft erfolglos, aber als man endlich den Versuch, auf diesem Wege Harn zu erhalten, aufgab und das Tier in den

Käfig zurücksetzte, strömte der Urin sofort in dickem Strahl in die Flasche hinein, die mit dem Blechkasten des Käfigs in Verbindung stand. Um den Urin vor der Zersetzung zu hüten, wurde jeden Mittag eine neue Flasche untergestellt. Der gesammelte Harn wurde durch Zusatz von Chloroform, starkes Schütteln damit unter gutem Verschuß, konserviert. Die Waschwasser des Käfigs wurden mit dem Harn vereinigt, das Ganze zu einem runden Volumen aufgefüllt.

Der zumeist schwach alkalische Urin wurde jedesmal sowohl mit Essigsäure und Ferrocyanalium, als auch mit Salpetersäure auf Albumin geprüft. Es zeigte sich in keinem Falle positive Reaktion. Sämtliche Urine wurden bis zum Abschluß der ganzen Arbeit aufbewahrt, um etwaige zweifelhafte Bestimmungen stets wiederholen zu können.

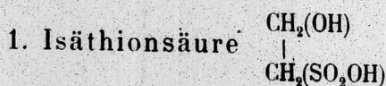
Das Körpergewicht der Tiere wurde jedesmal am Mittag, direkt nach der Entleerung des Urins bestimmt.

Im Harn wurde bestimmt:

1. Gesamtstickstoff nach Kjeldahl;
2. Gesamtschwefel durch Verbrennen mit Salpetermischung;
3. Gesamtschwefelsäure;
4. Ätherschwefelsäure. Es wurden 100 ccm Harn und 100 ccm alkalische Chlorbaryumlösung gemischt, vom Filtrat 150 ccm zur Bestimmung benutzt.

Der neutrale Schwefel wurde aus der Differenz zwischen Gesamtschwefel und Schwefel der Schwefelsäure berechnet.¹⁾

Da es sich überall nur um relative Werte handelte, schien es mir angängig, mir die Umrechnungen aus dem Baryumsulfat zu ersparen und überall die Quantität des Baryumsulfats selbst aufzuführen.



Salkowski²⁾ hat in einer früheren Arbeit schon angegeben, daß die Isäthionsäure, in Form des Natriumsalzes einer

¹⁾ Bezüglich der Einzelheiten vgl. E. Salkowski, Practicum etc., 3. Aufl., 1906, S. 271 u. ff.

²⁾ Salkowski, Pflügers Archiv, 1886, Bd. XXXIX, S. 209.

Hündin bei Fleischnahrung einverleibt, eine starke Vermehrung der Gesamtschwefelsäure und ein auffallend reichliches Auftreten von unterschwelliger Säure im Urin herbeiführt. Ob dabei auch eine vermehrte Ausscheidung der Ätherschwefelsäure stattfindet, ist in dieser Arbeit nicht erwähnt.

Im folgenden Versuche wurden 2,0 g Isäthionsäure (bei Kahlbaum käufliche 50%ige Lösung) vorsichtig mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser bis zum Volumen von 15 ccm verdünnt, dann mit 15 ccm einer 2%igen Phenollösung gemischt und dem Versuchstier per os eingeführt. Dies geschah 6 Tage lang und zwar vom 18.—23. November 1908.

Von der Berechnung des Verhältnisses: Ätherschwefelsäure: Gesamtschwefelsäure ist im allgemeinen Abstand genommen, da sich hieraus nichts ersehen läßt, wenn die Quantität der Sulfate eine Steigerung erfahren hat, was in den vorliegenden Versuchen meistens der Fall war.

Im Vorversuche, welcher vom 25.—31. Oktober dauerte, ist der Einfluß der Phenolgabe auf die Menge der ausgeschiedenen Ätherschwefelsäure sehr ausgesprochen.

In dem viertägigen Vorstadium (14.—18. Nov.) des eigentlichen Versuchs, während dessen das Tier nur 0,3 g pro die Phenol erhielt, wurden insgesamt 6,6165 g BaSO_4 aus Gesamtschwefelsäure und 0,5073 g aus Ätherschwefelsäure ausgeschieden. Die durchschnittliche Tagesmenge ist also 1,6541 resp. 0,1268 g. In dem darauf folgenden Isäthionssäurestadium, welches 6 Tage umfaßt und in welchem außerdem 0,3 g Phenol gegeben war, wurde bedeutend mehr Gesamtschwefelsäure (13,8659 g BaSO_4) ausgeschieden. Wenn man diese Zahl mit der des Vorstadiums vergleicht, so ergibt sich eine Mehrausscheidung von 3,9413 g BaSO_4 in 6 Tagen. Dieses Plus entspricht 2,1287 g oxydierter Isäthionsäure. Von der eingegebenen Isäthionsäure sind also 35,48% oxydiert, was mit dem von E. Salkowski am Hund gefundenen Wert von 29,2% nahe übereinstimmt. Natürlich ist die Berechnung nur annähernd, da ja keine Kontrolle darüber stattgefunden hat, ob die angewendete Isäthionsäure wirklich 50%ig war.

Tabelle I.

Isäthionsäure. — Kaninchen A.

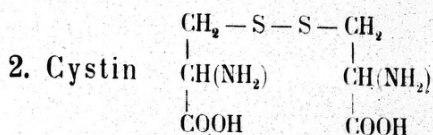
Datum	Körper- gewicht g	Zusatz zur Nahrung g	Einnahme		Gesamt- stickstoff g	BaSO ₄ aus		neutralem Schwefel g
			ccm	abge- rundet ccm		Gesamt- schwefelsäure g	Äther- schwefelsäure g	
25.—27. X.	2750	—	660	800	2,3520	2,6468	0,1211	2,072
27.—29.		Phenol	835	1000	2,2158	3,6785	0,2560	2,081
29.—31.		"	1060	1200	2,6410	3,6328	0,2566	2,3888
14.—16. XI. ¹⁾	2850	Phenol	1070	1200	2,3251	3,4290	0,2600	—
16.—18.		"	890	1000	2,1532	3,1875	0,2473	1,9265
18.—20.	2570	Isäthionsäure	1000	1200	2,2176	4,9794	0,2472	4,1813
20.—22.	2520	"	885	1000	2,1896	4,5875	0,3020	—
22.—24.	2520	"	960	1200	1,7237	4,2990	0,2696	—
24.—26.	2610	Phenol	1060	1200	1,7102	3,4086	0,3632	—
26.—28.	2600	"	920	1200	1,7002	3,2022	0,2632	—
28.—30.		Phenol	1140	1300	1,8127	3,2506	0,2210	—
30. XI.—2. XII.	2650	Natriumcarbonat desgl.	930	1200	2,4797	3,0618	0,2648	—

¹⁾ Der Versuch mußte am 1. Nov. wegen einer notwendigen plötzlichen Abreise unterbrochen werden.

Dagegen war die Steigerung der Ätherschwefelsäurebildung in den Isäthionsäuretagen sehr unbedeutend, nur entsprechend einer Quantität von 0,058 g BaSO₄ in 6 Tagen.

Die Ausscheidung der Isäthionsäure aus dem Organismus scheint sehr rasch stattgefunden zu haben, denn in den direkt darauf folgenden Tagen (24.—26. Nov.) waren die Zahlen der Schwefelsäure schon ganz normal. Daß diese rasche Ausscheidung zum größten Teile in Form des neutralen Schwefels geschah, ergibt sich ohne weiteres aus der enormen Steigerung desselben, der z. B. an den beiden ersten Isäthionsäuretagen 4,1813 g BaSO₄ entspricht, während die entsprechende Zahl in den beiden vorangehenden Normaltagen nur 1,9265 beträgt.

Auch auf die Stickstoffausscheidung übte die Isäthionsäure keine Wirkung aus, in Übereinstimmung mit dem Versuche Salkowskis. Gegenüber der Isäthionsäure, welche den Schwefel vollständig in oxydierter Form enthält, wurde nun zunächst eine Verbindung geprüft, die den Schwefel vollständig in nicht oxydierter Form enthielt.



Fütterungsversuche mit Cystin sind von verschiedenen Autoren angestellt. Unter anderm seien hier hervorgehoben die von Blum¹⁾ an Hunden, die von Wohlgemuth²⁾ und v. Bergmann³⁾ an Kaninchen und die von Rothera⁴⁾ und Loewy und Neuberg⁵⁾ an Menschen. In allen Fällen waren die Sulfate im Urin vermehrt, und zwar bei dem Wohlgemuthschen Versuche auf das 1¹/₂—2fache. In dem Falle Rotheras, wo nur 1,0 g Steincystin gegeben, wurde es sogar vollständig zu Schwefelsäure oxydiert im Urin wieder gefunden. Neuberg und Loewy fanden, daß ein normaler Mensch sogar 8 g Cystin oxydiert unter Bildung

¹⁾ Blum, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol., Bd. V, S. 1.

²⁾ Wohlgemuth, Diese Zeitschrift, Bd. XL.

³⁾ Hofmeisters Beiträge, Bd. IV.

⁴⁾ Rothera, Journal of physiology, 1905, Bd. XXXII, S. 175.

⁵⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLIII, S. 338.

von Sulfaten und Thiosulfaten. Blum und Wohlgemuth haben ferner das reichliche Auftreten von thioschwefelsauren Salzen im Harn erwähnt. Unverändertes Cystin war in keinem der genannten Fälle im Harn zu finden. Wohlgemuth hat ferner die Vermehrung des neutralen Schwefels auf das 3—4 fache und dabei keine Veränderung des Gehaltes an Ätherschwefelsäure beobachtet.

Das Präparat, mit welchem der weiter zu besprechende Versuch ausgeführt wurde, stammt aus Haaren und ist mir von meinem verehrten Freunde Herrn Dr. T. Sasaki, dem ich hier meinen wärmsten Dank ausspreche, liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt. Es ist von ihm selbst dargestellt und war chemisch rein.

In Rücksicht auf die etwaige Veränderung der Blutalkalescenz infolge der Cystineinführung mußte gleichzeitig eine kleine Menge von Natriumcarbonat dem Cystin zugesetzt werden. Um die etwaige Wirkung des Natriumcarbonates auf den Stoffwechsel festzustellen, wurde daher in dem 4 tägigen Vorstadium außer dem Phenol noch 0,5 g Natriumcarbonat gegeben. Es hat sich aber herausgestellt, daß die Gabe des Natriumcarbonats, wenigstens in dieser kleinen Menge, keine Rolle spielt.

In dem darauf folgenden eigentlichen Versuchsstadium wurde zuerst 1,0 g Cystin gegeben. Die Mischung wurde folgendermaßen bereitet. 0,5 g Natriumcarbonat wurden in 30 ccm Phenollösung von 1% gelöst, und dieser Lösung 1,0 g Cystin zugesetzt und gut geschüttelt. Daß bei der Einführung der Flüssigkeit in den Magen das Becherglas, an dessen Wänden die feinen Partikelchen des Cystins anhaften, der Trichter und die Sonde besonders sorgfältig mit destilliertem Wasser nachgewaschen wurde, braucht kaum erwähnt zu werden.

Die Fütterung dauerte 6 Tage lang, und zwar in steigender Dose (1,0—1,5—2,0 g pro die), die Gesamtmenge des Cystins betrug 9,0 g. Die Steigerung der Schwefelsäureausscheidung war enorm und dauerte weit über das Ende der Fütterung hinaus. Während die Cystingabe am sechsten Tage eingestellt wurde, war die erhöhte Ausscheidung der Gesamtschwefelsäure bis zum 9.—10. und die der Ätherschwefelsäure sogar bis zum 11.—12. Tage noch deutlich. In 12 Tagen wurden 25,3695 g BaSO₄ aus

Tabelle II.
 Cystin — Kaninchen A.

Datum	Körpergewicht g	Zusatz zur Nahrung g	Urinmenge		Gesamtstickstoff g	BaSO ₄ aus			Verhältnis der Ätherschwefelsäure zu Sulfat- schwefelsäure
			abgerundet ccm	ccm		Gesamt- schwefel- säure g	Äther- schwefel- säure g	neu- tralem Schwefel g	
28.—30. XI.		Phenol 0,3 Natriumcarbonat 0,5 desgl.	1140	1300	1,8127	3,2506	0,2210	—	1 : 13,71
30. XI.—2. XII.	2650	„ „ Phenol 0,3, Cystin 1,0 Natriumcarbonat 0,5 desgl.	930	1200	2,4797	3,0618	0,2648	1,9518	1 : 10,56
2.—4. XII.	2550	Phenol 0,3, Cystin 1,5 Natriumcarbonat 0,5 desgl.	800	1000	2,0888	4,4795	0,2927	—	1 : 14,31
4.—6.		Phenol 0,3, Cystin 1,5 Natriumcarbonat 0,5 desgl.	700	1000	2,6544	5,1175	0,2793	—	1 : 17,32
6.—8.		Phenol 0,3, Cystin 2,0 Natriumcarbonat 0,5 desgl.	800	1000	2,6965	5,5875	0,4273	6,0345	1 : 12,08
8.—10.	2480	Phenol 0,3 „ 0,3	970	1200	2,3252	3,7914	0,3064	—	1 : 11,37
10.—12.		„ 0,3 „ 0,3	1040	1200	1,9455	8,5130	0,3144	2,4987	1 : 10,17

Datum	Körper- ge- wicht g	Zusatz zur Nahrung g	Urinmenge		Gesamt- stick- stoff g	BaSO ₄ aus			Verhältnis der Äther- schwefelsäure zu Sulfat- schwefelsäure
			abge- rundel ccm	ccm		Gesamt- schwefel- säure g	Äther- schwefel- säure g	neu- tralem Schwefel g	
12.—14. XII.		Phenol	1070	1200	2,1101	2,8806	0,2792	2,1377	1 : 9,32
		13.							
14.—16.	2530	Phenol " " " "	970	1200	2,1874	2,5145	0,2392	1,8943	1 : 9,51
		14.							
		15.							
16.—18.	2520	Phenol 0,3, Cystin 2,2 Natriumcarbonat desgl.	550	1000	2,6992	5,2850	0,3607	—	1 : 13,65
		16.							
		17.							
18.—20.		Phenol Natriumcarbonat desgl.	1070	1200	2,0966	3,1002	0,2808	—	1 : 10,04
		18 _a							
		19.							
20.—22.		Phenol	1240	1400	2,4147	3,5610	0,2809	—	1 : 11,68
		20.							
		21.							
22.—24.		" "	1010	1200	2,0126	2,6274	0,3128	—	1 : 7,40
		22.							
		23.							
4.—6. I.	2630	nichts gegeben	790	1000	2,0580	2,7865	0,1200	—	1 : 22,22
			890	1100	1,7402	2,6065	0,0858	—	1 : 29,38
6.—8.			880	1000	1,7500	3,2465	0,0713	—	1 : 44,51
8.—10.									

Gesamtschwefelsäure und 1,8993 g BaSO₄ aus Ätherschwefelsäure erhalten, was im Vergleich zur Vorperiode eine Mehrausscheidung von 6,4323 resp. 0,4413 als BaSO₄ bedeutet. Diese Mehrausscheidung der Gesamtschwefelsäure entspricht aber 3,3099 g Cystin. Somit ist anzunehmen, daß 36,78% von dem eingeführten Cystin oxydiert ist. Wenn man nun die Normalausscheidung = 100 setzt, so beträgt die Mehrausscheidung in 12 Tagen 30,27% (Gesamtschwefelsäure) resp. 33,98% (Ätherschwefelsäure). Die Vermehrung der Ätherschwefelsäureausscheidung geht also mit derjenigen der Gesamtschwefelsäureausscheidung Hand in Hand.

Die Höchstausscheidung der Gesamtschwefelsäure und der Ätherschwefelsäure in den einzelnen Tagen (6.—8. XII.) war 177,03 resp. 175,84%.

Der neutrale Schwefel im Harn ist auch an einzelnen Tagen (6.—8. XII.) über das Dreifache hinaus vermehrt.

Der Versuch wurde noch einmal wiederholt. Am 16. und 17. Dezember wurde je 2.0 g Cystin mit Phenol und Natriumcarbonat gegeben. Die Tatsachen, die wir oben gesehen haben, wurden auch hier in vollem Maße bestätigt, nur fielen die Werte im allgemeinen niedriger aus. Die gesteigerte Ausscheidung der Schwefelsäure trat sofort ein, dauerte länger als die Fütterung, bei Ätherschwefelsäure sogar bis zum 7. und 8. Versuchstage. Die Gesamtmenge des erhaltenen Baryumsulfats aus der Gesamtschwefelsäure betrug in diesen 8 Tagen 14,5736 g (+ 1,9488 g), aus Ätherschwefelsäure 1,2352 g (+ 0,2633 g). Die Mehrausscheidung in 8 Tagen, in Prozenten ausgedrückt, beträgt 15,44 (Gesamtschwefelsäure) und 27,08 (Ätherschwefelsäure).

Auch die Menge des oxydierten Cystins blieb derjenigen bei dem ersten Versuche gegenüber etwas zurück und beträgt 25,07% der eingeführten Menge.

In den Cystintagen war das Tier regelmäßig etwas appetitlos und weniger lebhaft, entleerte dabei geringere Menge von Urin als sonst. Im Urin war ferner die Reaktion der Thiochwefelsäure immer deutlich und verschwand mit dem Aussetzen der Cystinfütterung sofort.

Es ist also in der Tat möglich, bei einem Tier, das einen Vorrat von Phenol hat, die Quantität der Ätherschwefelsäure durch Zuführung von Cystin zu steigern, die Steigerung ist jedoch nicht erheblich und an eine therapeutische Anwendung des Cystins nicht zu denken.

Dasselbe Kaninchen, welches schon früher den Isäthion-säureversuch bestanden hat, wurde nachträglich auf die normale Ausscheidung der Schwefelsäure geprüft. Während das Verhältnis der Ätherschwefelsäure zu Sulfatschwefelsäure in den Phenoltagen 1 : 10—14 beträgt, tritt hier in den phenolfreien Normaltagen ein Verhältnis von 1 : 22—29—44 zutage entsprechend dem bekannten Verhalten.

3. Albumose aus Eieralbumin.

Mit der Albumose wurden Versuche bei einem und demselben Kaninchen zweimal ausgeführt. Das erstemal bekam das Tier drei Tage hintereinander je 2,0 g Albumose, in 20 ccm einer 1%igen Phenollösung so viel wie möglich aufgelöst, es löste sich nicht ganz klar. Am vierten Tage 3,0 g, also zusammen 9,0 g. Das zweitemal wurde die Dose noch gesteigert. Am ersten Tage war sie 2,0 g, aber am zweiten und dritten je 3,0 g und endlich am vierten sogar 4,0 g, so daß 12,0 g im ganzen gegeben wurden. In beiden Versuchen blieb auffallenderweise die Menge der ausgeschiedenen Schwefelsäure völlig unbeeinflusst. Auch eine Vermehrung der Ätherschwefelsäure an den Tagen, an denen außer Phenol noch Albumose gegeben wurde, ist kaum bemerkbar.

4. Sulfidal.

Der kolloidale Schwefel oder Sulfidal ist ein in der chemischen Fabrik v. Heyden in Dresden dargestelltes Schwefelpräparat, welches ca. 20% Eiweißkörper enthält und in Wasser kolloidal löslich ist. Das Präparat bildet mit Phenollösung eine Emulsion. Es wurde mit 20 ccm einer 1%igen Phenollösung gut geschüttelt und dem Versuchstiere wie sonst per os durch die Sonde eingeführt. Der Versuch vollzog sich diesmal in drei Reihen, um die etwaige Vergiftung zu vermeiden. Das

Tabelle III.

Albumose. — Kaninchen E.

Datum	Körpergewicht g	Zusatz zur Nahrung g	Urinmenge		Gesamtstickstoff g	BaSO ₄ aus		
			ccm	abgerundet ccm		Gesamt- schwefelsäure g	Äther- schwefelsäure g	neutralem Schwefel g
12.—14. I.	2240	12. I. Phenol 0,2 0,2	1250	1400	1,8856	3,5456	0,2380	—
14.—16.		13. „ „ 0,2 0,2	1090	1300	2,0129	3,0881	0,2487	1,2721
16.—18.	1910	14. „ „ 15. Phenol 0,2 Albumose 2,0 0,2	880	1100	1,7587	3,1862	0,2515	—
18.—20.		16. „ „ 0,2 „ „ 3,0 17. „ „ 0,2 „ „ 3,0	900	1200	1,7539	3,0114	0,2792	—
20.—22.		18. Phenol 0,2 0,2	820	1000	2,0720	2,7665	0,2687	—
22.—24.		19. „ „ 0,2 0,2	910	1100	1,6293	2,8616	0,2574	—
24.—26.		20. „ „ 0,2 0,2	1040	1200	1,6834	3,0762	0,2568	—
26.—28.		21. „ „ 0,2 0,2	950	1200	1,2802	2,3100	0,2616	—
28.—30.		22. „ „ 0,2 0,2	1050	1200	1,8245	3,3427	0,2504	—
30. I.—1. II.		23. Phenol 0,2 Albumose 2,0 24. „ „ 0,2 „ „ 3,0 25. „ „ 0,2 „ „ 4,0 26. „ „ 0,2 „ „ 4,0	1050	1200	2,2479	3,3930	0,2616	2,4846
1.—3. II.		27. Phenol 0,2 0,2	1080	1300	2,1512	3,0322	0,2574	1,8220
3.—5.		28. „ „ 0,2 0,2	1060	1300	1,7181	2,4121	0,2453	—
5.—7.		29. „ „ 0,2 0,2	1030	1300	1,9328	2,7775	0,2609	—
7.—9.		30. „ „ 0,2 0,2	1210	1400	1,8738	3,6827	0,2548	—

Tabelle IV.
Sulfidal. — Kaninchen F.

Datum	Körper- gewicht g	Zusatz zur Nahrung g	Urinmenge		BaSO ₄ aus			
			ccm	abge- rundet ccm	Gesamt- stickstoff g	Gesamt- schwefel- säure g	Äther- schwefel- säure g	neutralem Schwefel g
18.—20. I.	2810	Phenol	980	1200	2,3923	3,6066	0,3896	—
20.—22. +			720	1000	3,0660	3,3005	0,3473	2,2160
22.—24.	2920	Phenol	940	1100	2,6950	4,1482	0,4334	3,6734
24.—26.		Sulfidal	1060	1200	2,8459	4,9482	0,4776	4,0015
26.—28.		Phenol	950	1200	2,2008	3,8623	0,3704	2,5865
28.—30.			950	1200	2,1672	3,3450	0,3352	—
30. I.—1. II.			1090	1200	3,1383	4,5726	0,3912	—
1.—3. II.			920	1200	2,4461	3,6016	0,3176	—
3.—5.		Phenol	1020	1200	2,1101	4,0212	0,3976	—
5.—7.		Phenol	830	1000	2,4276	4,7755	0,4967	—

T. Sato,

Tabelle IV.

Datum	Körpergewicht g	Zusatz zur Nahrung g	Urinmenge		BaSO ₄ aus			
			ccm	abgerundet ccm	Gesamtstickstoff g	Gesamt-schwefel-säure g	Äther-schwefel-säure g	neutralem Schwefel g
7.—9. II.		7. II. Phenol 8. „	1100	1200	2,3083	4,5762	0,3384	—
9.—11.		9. „ 10. „	1020	1200	2,0899	3,0810	0,2888	—
11.—13.		11. „ 12. „	940	1200	1,8883	3,6977	0,3288	—
13.—15.		13. Phenol 0,2, Sulfidal 14. Phenol 0,2	1020	1200	2,5402	5,1564	0,4872	—
15.—17.		15. „ 16. „	920	1200	1,8480	3,8023	0,3240	—
17.—19.		17. „ 18. „	950	1200	2,1470	3,1614	0,3048	—
19.—21.		19. „ 20. „	940	1200	2,3923	3,5729	0,2584	—
21.—23.		21. „ 22. „	1030	1200	2,6443	4,3854	0,3128	—
23.—25.		23. „ 24. „	890	1100	1,6108	3,4446	0,2633	—
25.—27.		25. „ 26. „	990	1200	1,7136	3,3354	0,2520	—
27. II.—1. III.	3100	27. „ 28. „	1110	1300	2,0311	2,7969	0,3025	1,4125

erstemal beginnt die Dosis mit 0,2, am dritten Tage steigt sie bis 0,3 und am vierten bis 0,4 g. Die Gesamtmenge beträgt also 1,1 g. Das zweitemal stieg die Dosis von 0,4 bis 0,6 (im ganzen 1,5 g) und das drittemal wurde nur einmal 0,8 g gegeben.

In allen Fällen war die enorm gesteigerte Ausscheidung sowohl der Gesamt- als auch der Ätherschwefelsäure unverkennbar.

In dem ersten Teile des Versuchs dauerte die Mehrausscheidung der Schwefelsäure mindestens noch zwei Tage lang nach dem Aussetzen von Sulfidal, also bis zum sechsten Versuchstage. Ob die gesteigerte Ausscheidung der Schwefelsäure am 9. und 10. Versuchstage (30. Januar und 1. Februar) ebenso der Sulfidalwirkung zuzuschreiben ist, oder vielmehr ausschließlich auf den gesteigerten Eiweißzerfall zurückzuführen, ist nicht sicher zu entscheiden.

Daß das Sulfidal also die Ausscheidung der Gesamtschwefelsäure in hohem Maße steigert, ist eine feststehende Tatsache. Gegenüber dieser Vermehrung der Gesamtschwefelsäure tritt die der Ätherschwefelsäure etwas in den Hintergrund und ist weniger nachhaltig, aber immerhin noch bedeutend genug, so daß es mit Recht an die Seite des Cystins gestellt werden kann.

Auch der neutrale Schwefel war bedeutend vermehrt. In dem Urin vom 24. bis 26. Januar z. B. stieg der Wert beinahe auf das Doppelte.

An den Sulfidaltagen ließ sich die Thioschwefelsäurereaktion konstant im Urin nachweisen, die sofort nach dem Aussetzen des Mittels verschwand. Diese höchst bemerkenswerten Wirkungen des Schwefels resp. Sulfidals, die z. T. schon von früheren Autoren, namentlich Regensburger¹⁾ und Presch²⁾ ermittelt sind, sollen noch weiter verfolgt werden.

5. Schwefelharnstoff.

Mit dem Schwefelharnstoff wurden zwei Versuche an verschiedenen Kaninchen angestellt. Der erste Versuch diente

¹⁾ Zeitschrift f. Biologie, Bd. XII, S. 479 (1876).

²⁾ Virchows Archiv, Bd. CXIX, S. 148 (1890).

ausschließlich dem Zwecke, die Giftigkeit desselben zu prüfen. Am 22. Februar wurde 0,3 g Schwefelharnstoff von Kahlbaum in einer 10%igen sterilen wässrigen Lösung dem Kaninchen subcutan injiziert. An demselben und den darauffolgenden Tagen war die Freßlust sehr gering, das Tier zeigte krankes Aussehen und saß ruhig in einer Ecke des Käfigs. Am 25. Februar, als das Tier sich erholt hatte, und die Freßlust wiederkehrte, wurde noch einmal 0,5 g Schwefelharnstoff, in 5 ccm sterilem Wasser gelöst, subcutan eingespritzt, noch immer ohne die gleichzeitige Gabe des Phenols. Da dieser Versuch bewiesen hatte, daß das Mittel wenigstens in dieser Dose bei einem Kaninchen keine nennenswerte Giftwirkung hervorruft, so konnte nun der eigentliche Versuch vorgenommen werden.

Tabelle V.

Schwefelharnstoff. — Kaninchen G.

Datum	Körpergewicht g	Zusatz zur Nahrung	Urinmenge		Gesamtstickstoff g	BaSO ₄ aus	
			ccm	abgerundet ccm		Gesamt- schwefel- säure g	Äther- schwefel- säure g
25.—27. III.	2030	25. II. Schwefel- harnstoff 0,5 g subcutan	280	800	2,0340	1,2508	0,1787
27. II.—1. III.			720	800	1,7651	1,9765	0,0901
1.—3. III.			800	1000	1,7723	2,0735	0,1047
3.—5. III.			1020	1200	2,7888	3,0606	0,1336
5.—7. III.			810	1000	2,1981	3,1095	0,1087
7.—9. III.			920	1100	1,7802	2,8902	0,1313

Auffallend sind in dieser Tabelle die starke Abnahme der Urinsekretion, bedeutend geringere Ausscheidung der Schwefelsäure und die Verschiebung des Verhältnisses von Ätherschwefelsäure zu Sulfatschwefelsäure in den ersten Tagen, und zwar zugunsten der ersteren. Vor allem ist die zuletzt erwähnte Erscheinung besonders stark hervorgetreten. Während das Verhältnis von Ätherschwefelsäure zu Sulfatschwefelsäure in den späteren Normaltagen zwischen 1 : 21 und 1 : 28 schwankt, ist

es an den beiden ersten Tagen 1:6. Dabei spielt nicht nur die absolute Steigerung der Ätherschwefelsäure, sondern auch noch das absolute Sinken der Gesamtschwefelsäure eine Rolle.

Der eigentliche Versuch mit Phenol und Schwefelharnstoff wurde bei dem Kaninchen F unternommen. Nach dem sechstägigen Vorstadium, wo das Tier nur 0,2 g Phenol innerlich bekam, wurde am 1. und 2. März dazu noch je 0,5 g Schwefelharnstoff in einer sterilen 10%igen Lösung subcutan eingespritzt. Das Allgemeinbefinden des Tieres wurde sogut wie gar nicht gestört.

An den beiden ersten Tagen, wo die Injektion stattfand, war die Urinsekretion etwas herabgesetzt. Sowohl die Gesamtsäure als auch die Ätherschwefelsäure waren absolut vermindert, aber das Verhältnis zwischen beiden Zahlen stand unter dem unverkennbaren Einflusse der Injektion, der sich in einer relativen Steigerung der Ätherschwefelsäure kundgab. Es wurde also dieselbe Tatsache konstatiert, wie in dem Versuche V.

Das Maximum der Ätherschwefelsäureausscheidung gegenüber der Norm an einzelnen Tagen (7.—9. März) beträgt 119,22%.

An den Tagen der Einspritzung wird der neutrale Schwefel beinah auf das Zweifache vermehrt. Der Urin zeigt keine Reaktion der Thioschwefelsäure, dagegen läßt sich der Schwefelharnstoff ohne weiteres durch das Verhalten des Harns zu alkalischer Bleilösung beim Erhitzen darin nachweisen.

Ferner gab der Harn eine eigentümliche Reaktion, die darin bestand, daß er, wenn vorher etwas Essigsäure und Ferrocyankalium zugesetzt wurde, eine allmählich auftretende blaue Färbung annahm. Weitere diesbezügliche eingehende Untersuchungen haben gezeigt, daß die Reaktion vom Schwefelharnstoff selbst herrührt.

Ein nicht geringer Teil des eingespritzten Schwefelharnstoffs geht also direkt in den Urin über, indem er der Oxydation entgeht.

An der Stelle der Injektion bildete sich oft eine plattenförmige Induration in dem subcutanen Bindegewebe, welche mit der Haut fest verwachsen war, endlich zu Gangränisierung

Tabelle VI.
Schwefelharnstoff. — Kaninchen H.

Datum	Körpergewicht g	Zusatz zur Nahrung g	Urinmenge		Gesamtstickstoff g	BaSO ₄ aus			Verhältnis der Äther- schwefelsäure zu der Sulfat- schwefelsäure
			ccm	abgerundet ccm		Gesamt- schwefel- säure g	Äther- schwefel- säure g	neutralem Schwefel g	
23.—25. II.		23. II. Phenol 0,2 24. „ 0,2	890	1100	1,6108	3,4446	0,2633	—	1 : 12,08
25.—27.		25. „ 0,2 26. „ 0,2	1000	1200	1,7136	3,3354	0,2520	—	1 : 12,24
27. II.—1. III.		27. „ 0,2 28. „ 0,2	1110	1300	2,0311	2,7969	0,3025	1,4125	1 : 8,85
1.—3. III.	3100	1. III. Schwefelharnstoff 0,5 2. „ 0,5	820	1000	1,7920	1,0585	0,1820	2,8035	1 : 4,82
3.—5.		3. Phenol 0,2 4. „ 0,2	1230	1300	3,3633	4,2868	0,3215	2,1378	1 : 12,33
5.—7.		5. „ 0,2 6. „ 0,2	910	1100	2,4147	3,5202	0,2853	—	1 : 11,34
7.—9.		7. „ 0,2 8. „ 0,2	1170	1300	2,3587	4,1425	0,3250	—	1 : 11,75
9.—11.		9. „ 0,2 10. „ 0,2	990	1200	1,9253	2,7894	0,2568	—	1 : 9,86
11.—13.		11. „ 0,2 12. „ 0,2	940	1100	1,9158	3,2301	0,3117	—	1 : 9,36

und Demarkation der Gewebe führte und nach einigen Wochen spurlos verschwand.

Nach alledem, was oben auseinandergesetzt wurde, bleiben nur zwei Mittel übrig, die dazu befähigt sind, eine absolut gesteigerte Ausscheidung der Ätherschwefelsäure zu bewirken, nämlich das Cystin und das Sulfidal, während beim Schwefelharnstoff eine Steigerung der absoluten Menge nur an einem Tage beobachtet wurde. Beide rufen per os eingeführt, im Organismus eine starke Vermehrung sowohl der Sulfatschwefelsäure, als auch der Ätherschwefelsäure hervor, die durch die Nieren nach außen befördert werden. Dabei sind beide fast unschädlich für den betreffenden Organismus. Ferner dauert diese Wirkung bei beiden noch einige Tage lang nach dem Aussetzen des Mittels.

Das Cystin bewirkte in einem Versuche am Phenoltier während zwölf Tagen eine Mehrausscheidung der Ätherschwefelsäure von 33,97% gegenüber der Norm und eine maximale Tagessteigerung derselben von 175,84%. Für die Gesamtschwefelsäure betragen die entsprechenden Zahlen 30,27% und 177,03%.

Auch das Sulfidal bewirkte in einer Periode des Versuchs eine Mehrausscheidung der Ätherschwefelsäure von 10,07% (gegenüber 29,70% Gesamtschwefelsäure) und eine maximale Tagesausscheidung derselben von 134,79%.

Somit ist die Möglichkeit der Steigerung der Ätherschwefelsäureausscheidung experimentell nachgewiesen und theoretisch müssen Cystin und Sulfidal als Antidote der Phenolvergiftung angesehen werden, praktisch werden sie wegen ihrer quantitativ zu geringen Wirkung kaum in Betracht kommen.
