

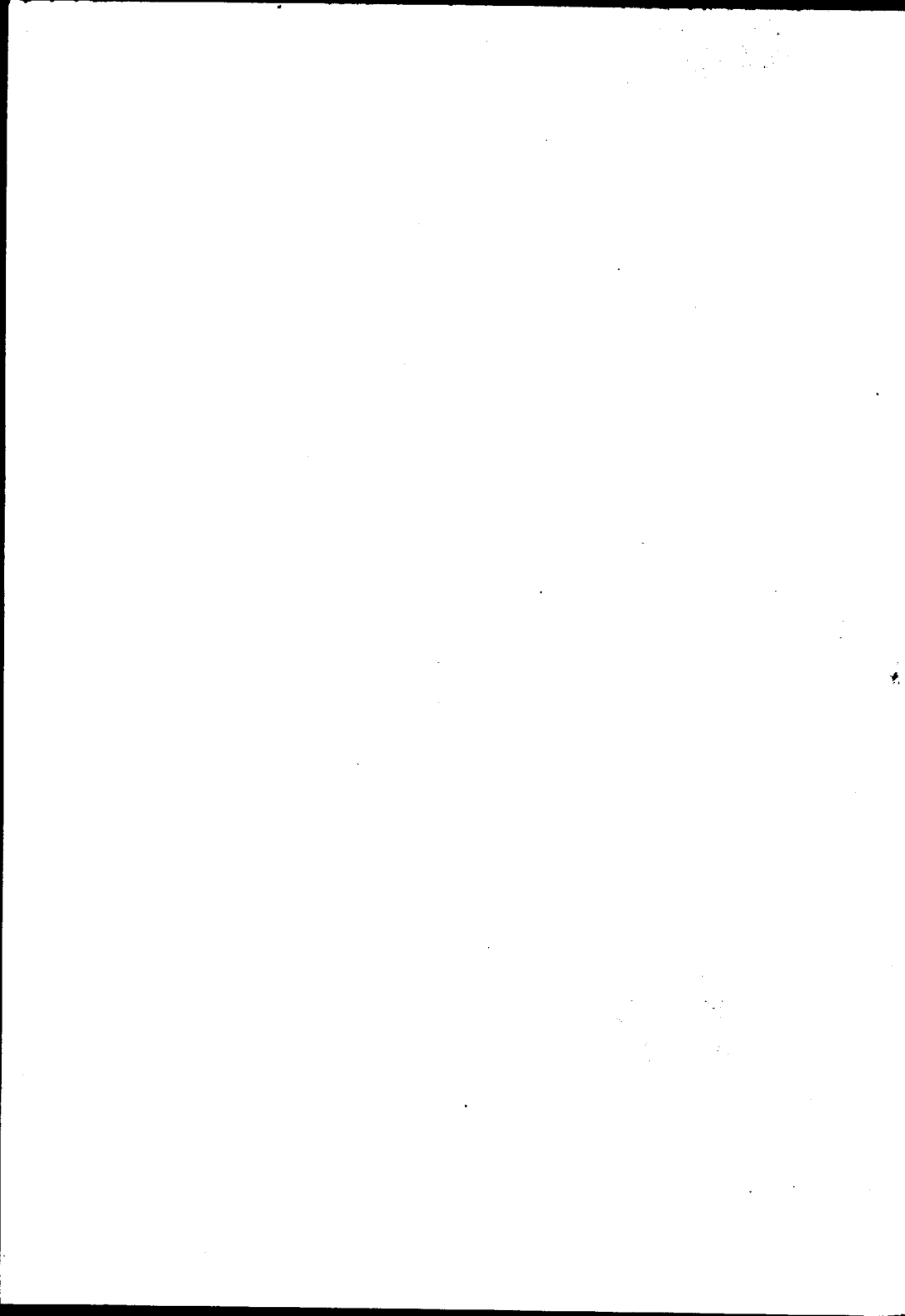


ÜBER DIE AUSSCHIEDUNG
DER
ÄTERSCHWEFELSÄUREN IM URIN
BEI KRANKHEITEN.

DER
MEDICINISCHEN FACULTÄT
DER
KÖNIGL. CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT
ZU KIEL
ZUR ERLANGUNG DER
VENIA DOCENDI
VORGELEGT VON
Dr. GEORG HOPPE-SEYLER.



STRASSBURG
VERLAG VON KARL J. TRÜBNER
1887.



ÜBER DIE AUSSCHIEDUNG
DER
ÄTHERSCHWEFELSÄUREN IM URIN
BEI KRANKHEITEN.

DER
MEDICINISCHEN FACULTÄT
DER
KÖNIGL. CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT
ZU KIEL

ZUR ERLANGUNG DER
VENIA DOCENDI

VORGELEGT VON

Dr. GEORG HOPPE-SEYLER.



STRASSBURG
VERLAG VON KARL J. TRÜBNER
1887.





In den letzten Jahrzehnten ist es gelungen, zahlreiche aromatische Verbindungen im Urin nachzuweisen, welche Fäulnisprocessen im Innern des Organismus ihren Ursprung verdanken.

Allerdings kennen wir noch nicht alle derartigen Stoffe, welche bei der im Körper durch die Fäulnis bewirkten Zersetzung der Eiweissstoffe entstehen und im Urin ausgeschieden werden können; verschiedene Beobachtungen weisen darauf hin, dass ausser den zahlreichen bekannten Fäulnisproducten noch unbekannte, schwierig zu isolirende Körper im Harn vorkommen, welche gleichfalls aus der Fäulnis im Organismus entspringen.

Bei der Mannigfaltigkeit der bei der Fäulnis gebildeten Körper ist es nun nicht gut möglich, aus der Menge des einen oder einiger wenigen Schlüsse auf die Intensität der Fäulnisvorgänge im Organismus zu machen, zumal, da je nach den äusseren Bedingungen, unter denen die Fäulnisvorgänge sich abspielen, die Art der Fäulnisproducte und ihr Verhältniss unter einander wechselt. Da aber ein grosser Theil derselben an Schwefelsäure gebunden als Aetherschwefelsäuren im Urin auftritt, während nur geringe Mengen in anderen Verbindungen dem Harn beigemengt sind, so kann man wohl einen ziemlich sicheren Schluss aus der Menge der an aromatische Körper gebundenen Schwefelsäure auf den Grad der Bildung von Fäulnisproducten und damit auf die Stärke der Fäulnis selbst machen.

Mit der Bestimmung der Ausscheidung der Aetherschweifelsäuren in Krankheiten, bei denen Fäulnisvorgänge im Organismus in grösserem oder geringerem Maasse vorhanden sind, werden sich daher die nachfolgenden Untersuchungen besonders beschäftigen.

Die ersten Fäulnisproducte, welche im Urin aufgefunden wurden, waren die Hippursäure $\text{CH}_2 < \begin{matrix} \text{NH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{COOH} \end{matrix}$

und das Phenol $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$; erst später freilich wurde ihre Entstehung aus Zersetzungsproducten des Eiweisses bekannt.

Die Hippursäure ist aber im Menschenurin nur in geringen Mengen vorhanden, auch scheint ihre Hauptmasse nicht bei der Fäulnis des Eiweisses zu entstehen, sondern aus den mit der Nahrung eingeführten aromatischen Substanzen.

Viel grössere Bedeutung hat das Phenol, das zuerst von Städeler¹⁾ im Urin aufgefunden wurde. Von Hoppe-Seyler²⁾ und Buliginski³⁾ wurde dann nachgewiesen, dass die grösste Masse von Phenol in gebundenem Zustand im Urin vorhanden ist. Die Ausscheidungsverhältnisse desselben wurden auch von J. Munk⁴⁾ näher untersucht.

Ueber die Entstehung und die Form der Ausscheidung des Phenols im Harn brachten die Untersuchungen von Baumann aber erst grössere Klarheit.

Baumann⁵⁾ erkannte, dass das Phenol in ätherartiger Verbindung im Urin vorhanden ist, und stellte das phenol- und kresolschwefelsaure Kalium aus dem Harn dar. Das phenolschwefelsaure Kalium hat nach seinen Untersuchungen die Formel: $\text{C}_6\text{H}_5\text{O} - \text{SO}_4 - \text{OK}$, ist also dem Kalisalz der Phenolschwefelsäuren: $\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{SO}_3\text{H} \end{matrix}$ isomer.

¹⁾ Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. LXXVII, S. 17.

²⁾ Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. V, S. 471.

³⁾ Med.-chem. Untersuchungen, herausgeg. v. Hoppe-Seyler, 1866—70, S. 234.

⁴⁾ Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. XII, S. 142.

⁵⁾ Ebenda, Bd. XII, S. 69; Bd. XIII, S. 285.

Während man früher an den Ursprung des im Urin auftretenden Phenols und Kresols aus den aromatischen Substanzen der Nahrung gedacht hatte, fand Baumann¹⁾, dass bei Eiweissfäulniss mit Pancreas Phenole entstehen, deren Hauptmasse nach späteren Untersuchungen von Baumann und Brieger²⁾ aus Parakresol besteht. Dementsprechend fand Weyl³⁾, dass das Parakresol seinen Ursprung dem Tyrosin verdankt, welches bei Fäulniss mit Pancreas aus Eiweiss reichlich gebildet wird, und Brieger⁴⁾, dass Phenole auch in den Fäces und im Darminhalt vorhanden sind.

Aus diesen Untersuchungen war der Schluss zu ziehen, dass die Phenole des Harnes der Eiweissfäulniss im Darm ihren Ursprung verdanken. Es lag nun der Gedanke nahe, Krankheiten, namentlich wenn sie direct den Darm betreffen, in Bezug auf ihren Einfluss auf die Ausscheidung des Phenols im Urin zu untersuchen.

Dies veranlasste Brieger⁵⁾, den Phenolgehalt des menschlichen Urins in verschiedenen Krankheiten zu bestimmen. Er fand, dass aus normalem Urin nur 0,013—0,099 gr. Tribromphenol für den Tag zu erhalten ist, ferner, dass bei Anaemie, Kachexie, auch wenn viel indigobildende Substanz im Urin vorhanden ist, derselbe nur wenig Phenole liefert, ebenso bei Magenkrankheiten, ausser bei Carcinoma ventriculi, wobei Vermehrung auftritt. Bei Phthise, acuten Exanthemen, Leber- und Herzaffectionen, auch bei Typhus fanden sich ziemlich normale Werthe. Bei Cholera nostras und Icterus catarrhalis trat Vermehrung auf. Bei letzterem ergab eine Bestimmung der Aetherschwefelsäuren 0,011 gr. pro die. Bei Peritonitis acuta war viel Phenol vorhanden, so lange Obstipation bestand, weniger, sobald Diarrhoe eintrat. Als die betreffende Kranke aufstand, waren nur Spuren im Urin

1) Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. I, S. 63.

2) Ebenda, Bd. III, S. 149.

3) Ebenda, Bd. III, S. 312.

4) Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. X, S. 1027; Journal f. pract. Chemie, Bd. 17, S. 134.

5) Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. II, S. 241.

zu finden, obwohl noch ziemlich viel indigobildende Substanz darin nachweisbar war. Auch bei Peritonitis tuberculosa trat Vermehrung auf; bei putriden Erkrankungen, Empyem, Puerperalfieber war starke Vermehrung zu constatiren. Obstipation führte nicht immer zu Vermehrung der Phenole. Indigobildende Substanz und Phenol waren in wechselndem Verhältniss zu einander vorhanden. Nach Eingabe von Tyrosin war die Menge des Phenols und der Aetherschwefelsäuren vermehrt. Es war also das Phenol im Urin in solchen Fällen vermehrt, bei denen die Fäulniss sich im Darmkanal oder in pathologischen Herden im Organismus besonders stark entwickeln konnte.

Die Bildung des Phenols im Darmkanal stellt man sich nach Baumann¹⁾ wohl am besten auf folgende Weise vor: Aus dem Eiweiss entsteht bei der Fäulniss im Darmkanal Tyrosin, dasselbe wird nun weiter in Hydroparacumarsäure $C_6H_4 < \begin{smallmatrix} OH \\ C_2H_4 \end{smallmatrix} - CO_2H$ und Paroxyphenyl-essigsäure $C_6H_4 < \begin{smallmatrix} OH \\ CH_2 \end{smallmatrix} - CO_2H$ verwandelt; aus letzterer entsteht weiterhin Parakresol $C_6H_4 < \begin{smallmatrix} OH \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ und aus diesem Phenol $C_6H_5 - OH$. Hydroparacumarsäure und Paroxyphenylessigsäure wurden von Baumann auch aus normalem Urin dargestellt; sie sind zum Theil an Schwefelsäure gebunden, zum Theil ungebunden darin enthalten. Auch fand er, dass bei pathologischen Vorgängen zugleich mit den Phenolschwefelsäuren auch die beiden erwähnten Oxysäuren vermehrt sind, also die Bildung der Phenole und Oxysäuren parallel läuft.

Ein Theil des Phenols wird im Körper weiter oxydirt und erscheint als Brenzkatechin und Hydrochinon ($C_6H_4(OH)_2$) im Urin. Brenzkatechinschwefelsäure wurde von Baumann²⁾ in jedem Menschenurin in Spuren gefunden.

1) Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. IV, S. 304.

2) Arch. f. d. ges. Phys., Bd. 12, S. 69.

Brenzkatechin selbst wurde schon früher von Ebstein¹⁾ und Müller, Fürbringer²⁾ und Fleischer³⁾ im menschlichen Urin nachgewiesen.

Eine ebenfalls schon längere Zeit bekannte, aber erst vor einigen Jahren rein dargestellte Verbindung, das sogenannte Harnindican, hat sich ebenfalls als ein Product der Eiweissfäulniss im Thierkörper und als eine Aetherschwefelsäure herausgestellt.

Nachdem von Heller und Anderen das Auftreten blauer und violetter Farbstoffe im Urin beobachtet war, fand Will-Hassal⁴⁾, dass der so auftretende blaue Farbstoff Indigo sei. Schunck⁵⁾ zeigte dann, dass der Indigo im Urin nur in gebundenem Zustand vorhanden ist, und dachte an eine Verbindung mit Zucker, an ein Glycosid, ähnlich dem Glycosid, welches in Pflanzen sich findet, von ihm untersucht und Indican genannt wurde; denn bei Fällung mancher menschlicher Urine mit Bleiacetat und Ammoniak erhielt er im Niederschlag einen nicht gefärbten Körper, welcher, mit Salzsäure behandelt, Indigo liefert. Hoppe-Seyler⁶⁾ constatirte dieses Verhalten beim Urin verschiedener Fleisch- und Pflanzenfresser; auch bei lange dauernder reiner Fleischkost fand sich die indigobildende Substanz im Urin vor, so dass eine Herkunft aus dem Pflanzenindican nicht wahrscheinlich war. Es fand sich ferner, dass die Bildung von Indigo aus dem Urin nur erfolgt bei gleichzeitiger Anwesenheit von Sauerstoff, dass also nicht nur eine Spaltung, sondern auch eine Oxydation des indigobildenden Körpers dabei stattfindet. Jaffé⁷⁾ entdeckte dann den Zusammenhang der indigobildenden Substanzen mit dem Indol, da subcutane Injection von Indol reichliches Auftreten derselben im Urine ver-

1) Arch. f. path. Anat., Bd. LXII, S. 554.

2) Berl. klin. Wochenschr., 1875, No. 24—28.

3) Ebenda, 1875, No. 39—40.

4) Philos. Magaz., 1853, Septbr.

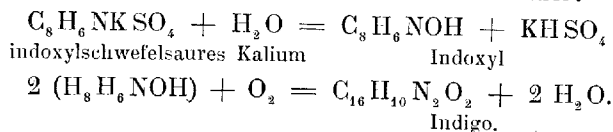
5) Ebenda, Bd. XIV. S. 288.

6) Arch. f. path. Anat., Bd. XXVII, S. 388.

7) Centralbl. f. med. Wissensch., 1872, No. 1.

ursachte. Dieses Verhalten bestätigen die späteren Versuche von Nencki und Masson¹⁾, sowie von Baumann (s. u.). Peurosch²⁾ fand im Urin von Kaninchen, die mit frischem Fleisch gefüttert wurden, indigobildende Substanz, viel davon auch bei Grasfütterung, keine bei Fütterung mit verschiedenen Amylacea, Zucker, entfettetem trockenem Fleisch, Extracten von Gras.

Durch die Untersuchungen von Baumann wurde nun festgestellt, dass die indigobildende Substanz nicht mit dem Pflanzenindican übereinstimmt, da das letztere sehr zersetzlich ist, so dass in neutraler Lösung eine Zersetzung zu Indigo gar nicht vermieden werden kann, während die erstere im neutralen oder alkalischen Urin auch beim Eindampfen keine Spaltung erfährt. Es gelang Baumann und Brieger³⁾, aus dem Harn von Hunden, denen viel Indol beigebracht worden war, das indoxylschwefelsaure Kalium darzustellen, nachdem schon vorher festgestellt war, dass es sich um eine Aetherschwefelsäure handeln müsse. Dasselbe hat nach ihren Analysen die Formel: $C_8H_6NKSO_4$. Es zerfällt bei gleichzeitiger Einwirkung von starken Mineralsäuren und oxydierenden Substanzen wie Eisenchlorid oder Chlor in Indoxyl und schwefelsaures Alkali; das Indoxyl wird dann weiter zu Indigo oxydirt. Dieser Vorgang verläuft nach der Formel:



Es gelang mir auch, das indoxylschwefelsaure Kalium aus normalem Hundeharn darzustellen⁴⁾.

Doch wiesen verschiedene Beobachtungen darauf hin, dass im Urin ausser dem indoxylschwefelsauren Kalium noch andere Indoxylverbindungen vorkommen, welche bei Spaltung

1) Jahresber. d. Thierchem., 1874, S. 221.

2) Beitr. z. Lehre über Entstehung des Indicans im Thierkörper. Diss. Königsberg 1877.

3) Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. III, S. 254.

4) Ebenda, Bd. VIII, S. 79.

und Oxydation Indigo liefern. Da das indoxylschwefelsaure Kalium im Urin bei der Fäulniss schwer zerstört wird, so war es auffallend, dass in manchen Fällen bei kurzem Stehenlassen des Urins sich Indigo abschied.

Schmiedeberg¹⁾ sprach die Vermuthung aus, dass es sich dabei um eine Glycuronsäureverbindung des Indoxyls handele; dies wurde durch die Beobachtung von Külz²⁾ bestätigt, dass der Urin bei Indoleingabe manchmal Linksdrehung zeigt, eine Eigenschaft, die den Glycuronsäureverbindungen zukommt. Die Orthonitrophenylpropionsäure, welche zum Theil als Indoxyl im Urin ausgeschieden wird, liefert ebenfalls neben viel Indoxylschwefelsäure eine Indoxylverbindung, die sich leichter zersetzt und zu Linksdrehung der Polarisationssebene Veranlassung giebt. Ich fand dieselbe besonders dann, wenn sehr viel von der Substanz eingegeben wurde, so dass die Schwefelsäure des Urins ganz an aromatische Stoffe gebunden war und keine Sulfate sich mehr im Urin nachweisen liessen³⁾. Diese Verbindungen treten jedoch nur selten im Urin und dann nur in geringer Menge auf.

Die pathologische Bedeutung der Indoxylverbindungen wurde von Jaffé entdeckt.

Jaffé⁴⁾ bestimmte den Gehalt an Indoxyl im Urin annähernd nach dem durch Salzsäure und Chlorkalk gebildeten und ausgeschiedenen Indigo, indem er denselben abfiltrirte und wog. Er wies so eine erhebliche Steigerung der Indoxylausscheidung nach bei Unwegsamkeit des Dünndarms, während bei Verlegung des Dickdarms keine oder nur geringe Vermehrung zu constatiren war, dann bei eiteriger Peritonitis und endlich bei Diarrhoen, welche ihren Sitz im Dünndarm haben, während er bei Dysenterie, Diarrhoe in Folge Stercoralanhäufung im Dickdarm, Dickdarm- und Gastroduodenalkatarrh dies nicht fand⁵⁾. Bei Versuchen mit Hunden⁶⁾ war

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. XIV, S. 307.

2) Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 30, S. 485.

3) Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. VII, S. 426.

4) Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. III, S. 448.

5) Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1872, No. 1, 31 u. 32.

6) Arch. f. path. Anat., Bd. LXX, S. 72—111.

nach Unterbindung des Dünndarms die Indoxylmenge vermehrt, nicht nach der des Dickdarms, und Jaffé erklärt dies so, dass, während normaler Weise auf dem Wege durch den Dünndarm die Verdauungsproducte, sowie Leucin und Tyrosin resorbirt werden, bei Unterbindung des Dünndarms der selbst zurückgehaltene Speisebrei intensiv fault und dabei neben anderen Spaltungsproducten des Eiweisses Indol bildet, das im Urin als indigobildende Substanz erscheint. Bei Unwegsamkeit des Dickdarms aber werden die Verdauungsproducte etc. wie normal resorbirt. Auch bei den anderen Krankheiten, bei denen er Vermehrung der indigobildenden Substanzen nachweisen konnte, nimmt Jaffé Störung der Resorption der Verdauungs- und ersten Fäulnissproducte an.

Senator¹⁾ fand nach Schätzung des daraus gebildeten Indigos, dass die indigobildenden Substanzen besonders bei chronischen Consumptions- und Inanitionsstörungen vermehrt sind, in Fällen also, wo die Kranken wenig geniessen und das Genossene schlecht verarbeiten: bei Ileus, Peritonitis, Carcinoma ventriculi, multiplen Lymphomen, besonders in der Bauchhöhle, und vorgeschrittener Phthise.

De Vries²⁾, welcher unter Edlefsen's Leitung arbeitete, constatirte starke Ausscheidung der indigobildenden Substanzen bei Brechdurchfall, weniger bei einfachem Dünndarmkatarrh. Bei Magenkrebs mit Diarrhoe, tuberculösen Darmgeschwüren, Phthisis mit Diarrhoe ohne Geschwüre, bei Typhus abdominalis war die Ausscheidung vermehrt, aber nur dann, wenn Diarrhoe bestand. Bei Unwegsamkeit des Dünndarms war immer viel indigobildende Substanz vorhanden, dagegen nicht bei Dickdarmkatarrh in Folge Kothretention, bei Verschluss des Dickdarms und bei Koprostase. Bei Koprostase trat sie auf, wenn Laxantien gereicht wurden. Auch zeigte sich bei Einwirkung von Abführmitteln auf den intacten Darm Vermehrung derselben im Urin.

¹⁾ Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1877, No. 20, 21 u. 22.

²⁾ Ueber Indican im Harn und seine diagnostische Bedeutung. Diss. Kiel 1877.

Ewald¹⁾ fand in einem Fall von Dünndarmfistel, so lange die Fistel bestand, kein Indoxyl und Phenol im Urin, dagegen traten diese Substanzen auf nach Verschluss der Fistel und freier Communication mit dem unteren Darmende; er verlegt daher die Indolbildung in den unteren Theil des Dünndarms und glaubt, dass die Verdauungsproducte theils resorbirt, theils durch die Fistel nach aussen entleert wurden, so dass keine Zersetzung derselben eintrat.

Hennig²⁾ sah viel Indoxyl im Urin auftreten bei perniciöser Anaemie, Typhus, Bleikolik, Trichinosis, Peritonitis, Cholera nostras, acutem Magenkatarrh, chronischem Darmkatarrh, Leber- und Magenkrebs, bei Phthise (wechselnd je nach der Darmerkrankung), chronischen Eiterungen, progressiver Muskelatrophie und Morbus Addisonii. Er bestätigte also im Wesentlichen die Befunde anderer Autoren, führte aber die Bildung der indigobildenden Substanzen zum Theil auf vermehrten Zerfall des Organeiwisses und Veränderung des Pancreassecrets zurück.

Nach Untersuchungen von Salkowski³⁾ und Müller⁴⁾ nimmt das Indoxyl im Hunger ab, verschwindet aber nie. Bei Neugeborenen wurde von Senator⁵⁾ Indoxyl im Urin vermisst.

Eine der Indoxylschwefelsäure sehr ähnliche Substanz entdeckte Brieger⁶⁾ im Urin: die Skatoxylschwefelsäure $C_9H_8NO - SO_2 - OH$. Dieselbe ist im normalen Menschenurin gewöhnlich in grösserer Menge, als die Indoxylschwefelsäure vorhanden und giebt mit Chlor und Salzsäure eine violettrothe Farbe. Brieger stellte dieselbe aus Urin nach Eingabe von Skatol (C_9H_7N) dar.

Die Indoxyl- und Skatoxylschwefelsäure verdanken dem Indol und Skatol ihre Entstehung, indem der Organismus

1) Arch. f. path. Anat., Bd. 75, S. 409.

2) Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 23, S. 271—287.

3) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., 1876, S. 408.

4) Mittheilungen aus der Würzburger Klinik, 1886.

5) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. IV, S. 1.

6) Ebenda, Bd. IV, S. 418.

ihre Hydroxylverbindung bildet und dann an Schwefelsäure gebunden ausscheidet. Diese beiden Substanzen aber bilden sich bei der Fäulniss des Eiweisses neben Tyrosin und seinen Derivaten.

• Das Indol wird nach Nencki¹⁾ bei Fäulniss von Eiweiss und Pancreas gebildet. Kouko-Yasnopolsky²⁾ fand es auch bei Eiweissfäulniss ohne Pancreas, wenn dieselbe bei alkalischer Reaction stattfindet. Brieger³⁾ gewann es neben Phenol und Skatol aus Fäces, doch vermisste er es im Typhus und bei Hunden; es ist also kein constanter Bestandtheil des Koths. Von Salkowski⁴⁾ wurde auch die Bildung desselben in den Geweben des Organismus angenommen. Baumann⁵⁾ zeigte, dass bei der Eiweissfäulniss mit Pancreas zuerst Indol, dann Phenol auftritt. Auch Weyl⁶⁾ und Jeanneret⁷⁾ fanden Indolbildung bei Fäulniss von Eiweiss sowohl nach Zusatz von Pancreas, als auch nach reinem Wasserzusatz. Daher nahm Jaffé⁸⁾ Indolbildung in den abgeschnürten Dünndarmtheilen und in dem in Folge pathologischer Processe schlecht resorbirenden Darm an. Auch bei Pancreasfäulniss von Mucin fand Wächli⁹⁾ Bildung von Indol, so dass man auch einen Theil des Indols von der Fäulniss des von der Darmwand gelieferten Schleims herleiten kann. Kühne¹⁰⁾ fand keine Indolbildung bei reiner Trypsinwirkung auf Eiweiss; es muss das Indol daher durch die Fäulnissreger aus dem Eiweiss abgespalten werden. Künstlich stellte Nencki¹¹⁾ Indol und Skatol durch Schmelzen von Eiweiss mit Kali dar.

1) Ueber Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei Fäulniss mit Pancreas. Bern 1876.

2) Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 12, S. 78–86.

3) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 10, S. 1027 ff.

4) Ebenda, Bd. 9, S. 408.

5) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. I, S. 60–69.

6) Ebenda, Bd. I, S. 339.

7) Journ. f. pract. Chemie, N. F., Bd. 15, S. 353 ff.

8) Arch. f. path. Anat., Bd. 70, S. 72–111.

9) Journ. f. pract. Chemie, N. F., Bd. 17, S. 71–78.

10) Untersuchungen aus dem physiol. Institut in Heidelberg, Bd. I, S. 291–324.

11) Journ. f. pract. Chemie, N. F., Bd. 17, S. 97–105.

E. und H. Salkowski¹⁾ kamen bei Fäulnisversuchen mit Eiweiss zu der Ueberzeugung, dass Skatol und Indol dabei sich vertreten können, dass beide aus einer gemeinsamen, im Eiweiss präformierten Muttersubstanz stammen, die je nach der Art der dabei thätigen Bacterien bald mehr Skatol, bald mehr Indol liefert, und zwar so, dass Skatol ganz fehlen kann. Die verschiedenen Eiweissarten liefern verschiedene Mengen von Indol. Nach 2 Tagen ist sehr viel Indol vorhanden, doch ist es vorher schon nachweisbar. Zunächst wird Indol frei in Form einer noch unbekannten Zwischenstufe, welche allmählich weiter gespalten wird.

Im Secret einer Dünndarmfistel konnte Baumann²⁾ kein Indol und Skatol nachweisen, es waren daher im Urin auch nur Spuren von Indoxyl vorhanden. Hirschler³⁾ untersuchte die Fäces bei Fleischfütterung mit Zusatz von Kohlehydraten, Milchsäure und Glycerin und fand dann weniger Indol, Skatol und Phenol darin, als ohne diese; die Fäulnis im Darm wird also durch einen derartigen Zusatz zur Nahrung eingeschränkt.

Das Skatol (C_8H_9N) wurde, wie schon erwähnt, zuerst von Brieger⁴⁾ aus Fäces; von Nencki⁵⁾ aus einem fünf Monate lang faulenden Gemisch von Pancreas und Fleisch dargestellt und seine Zusammensetzung eruiert. Reichlich wurde dasselbe von Brieger⁶⁾ ferner aus Blutalbumin mit Pancreas und Wasser, nachdem dieses Gemisch 6—10 Tage lang bei 36° gefault hatte, von Nencki⁷⁾ aus faulendem Rinderhirn, wenn dasselbe einige Zeit auf 35—40° gehalten wurde, gewonnen.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. VIII, S. 417—466.

2) Ebenda, Bd. X, S. 127.

3) Ebenda, Bd. X, S. 306 ff.

4) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. X, S. 1027—1032, und Journ. f. pract. Chemie, N. F., Bd. 17, S. 124—138.

5) Centralbl. f. med. Wissensch., 1878, No. 47, und Journ. f. pract. Chemie, N. F., Bd. 19, S. 466 ff.

6) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XII, S. 1985 ff.

7) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. IV, S. 371—372; ebenda, Bd. VIII, S. 417 ff.



E. und H. Salkowski¹⁾ fanden bei ihren Untersuchungen über die Eiweissfäulniss die Skatolcarbonsäure in ihren Fäulnissgemischen. Dieselbe hat die Zusammensetzung $C_{10}H_9NO_2$, wird aber durch Fäulniss und Trypsin nicht weiter gespalten und, eingegeben, unverändert aus dem Organismus ausgeschieden; sie kann also nicht die Muttersubstanz der Skatoxylschwefelsäure sein.

Die Entstehungsweise von Indol und Skatol und ihr Verhältniss unter einander ist durch die angeführten Untersuchungen noch nicht ganz klar gestellt. Jedenfalls stehen sie zu einander in enger Beziehung, auch lassen sie sich künstlich in einander überführen²⁾. Bei Dünndarmaffectionen tritt im Allgemeinen mehr Indoxyl, bei Dickdarmaffectionen mehr Skatoxyl im Urin auf. Wie schon erwähnt, enthält Menschenurin normaler Weise mehr Skatoxyl, als Indoxyl.

Neben den erwähnten Aetherschweifelsäuren treten nun noch unbekannte derartige Verbindungen im Urin auf, wie Bestimmungen ergeben, die Brieger machte, indem er die Menge der bekannten Fäulnissproducte, welche Paarung mit Schwefelsäure eingehen, mit der Menge der Aetherschweifelsäure verglich. Ferner erscheint ein Bruchtheil der aromatischen Fäulnissproducte in ungebundener Form als Oxy-säuren: Hydroparacumarsäure, Oxyphenylessigsäure im Urin, ein Theil scheint sich an Glycuronsäure zu binden. Dass die letzteren Verbindungen nicht sehr massenhaft auftreten, beweist der Umstand, dass auch Urine, welche von Kranken mit starken Fäulnissprocessen im Organismus stammen, keine Drehung der Polarisationssebene zeigen, die vorhanden sein müsste, wenn grössere Mengen dieser Verbindungen im Urin enthalten wären.

Da nun eine exacte Bestimmung der Oxy-säuren und der Glycuronsäureverbindungen bis jetzt nicht gut möglich ist, ausserdem nach den Erfahrungen von Baumann³⁾ die Menge der ersteren im selben Maasse wie die der Aetherschweifelsäuren vermehrt zu sein pflegt, schien den besten Maassstab für

¹⁾ Ebenda, Bd. IX, S. 18. ff.

²⁾ Filati, Gazz. chim. ital., Bd. 13, S. 378.

³⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. IV, S. 304 ff.

die Ausscheidung der Fäulnisproducte im Urin die Menge der an solche Substanzen gebundenen Schwefelsäure zu geben.

Freilich wies bald nach ihrer Entdeckung von den Velden¹⁾ nach, dass die Menge der gebundenen Schwefelsäure bei normalen Menschen je nach der Nahrungsaufnahme sehr bedeutend schwankt. Das Verhältniss der in den Sulfaten vorhandenen, «präformirten», zu der mit aromatischen Substanzen gepaarten, «gebundenen», Schwefelsäure, welches in der Folge durch $a : b$ bezeichnet werden wird, schien ihm noch am constantesten zu sein. Er fand 0,61—0,09 gr. Schwefelsäure in gepaarter Verbindung für den Tag. Das Verhältniss $a : b$ war 6,9—12,7, im Mittel 9,5.

Baumann und Herter²⁾ fanden noch etwas weiter differirende Werthe, so dass sie nur noch dann eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren annehmen, wenn bedeutend mehr gebundene Schwefelsäure, als normal, vorhanden und zugleich die präformirte vermindert ist.

Wie bedeutsam die Zusammensetzung der Nahrung ist, zeigen auch die oben erwähnten Versuche von Hirschler.

Durch Desinfection des Darmkanals wird die Menge der Aetherschwefelsäure sehr verringert. Morax³⁾ fand, dass bei Eingabe von Jodoform die Aetherschwefelsäuremenge ganz minimal wird; Calomel wirkt in solcher Weise nur, wenn Diarrhoe zugleich eintritt⁴⁾. Beim hungernden Thier nehmen die Aetherschwefelsäuren ab, verschwinden aber nicht ganz, ebensowenig wie das Indol. Dies wurde theils als Beweis für die Bildung der Aetherschwefelsäuren in den Geweben des Körpers, theils als Folge von Fäulnis der abgestossenen Zellen und der Secrete des Darmkanals angesehen. Im Blute und in den Organen wurde phenolbildende Substanz von Baumann⁵⁾ gefunden: doch besteht dieselbe nur zum Theil aus Phenolschwefelsäure, zum grösseren aus anderen unbekannten Verbindungen, die im Organismus in Phenolschwefel-

1) Arch. f. path. Anat., Bd. 70, S. 343.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. I, S. 244.

3) Ebenda, Bd. X, S. 129.

4) Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. X, S. 129.

5) Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 13, S. 11 ff.

säure umgewandelt werden. Senator¹⁾ fand auch im Urin neugeborener Kinder und im Fruchtwasser geringe Mengen von Aetherschwefelsäuren, welche wohl aus den mütterlichen Geweben stammen.

Es lag nun nahe, auch den Urin bei Krankheiten, welche mit Störungen der Darmfunction, mit Fäulnisprocessen im Organismus einhergehen, auf Aetherschwefelsäuren zu untersuchen. So fand Salkowski²⁾ reichliche Mengen davon im Urin von Kranken mit Darmverschluss und Peritonitis, das Verhältniss a : b war 5,3 und 3,5, also unterhalb des normalen Mittelwerths.

Die pathologische Bedeutung der Aetherschwefelsäuren wurde zuerst in grösserem Maassstabe von Brieger untersucht. Brieger³⁾ machte bei den verschiedensten Krankheiten Bestimmungen der Ausscheidung der Fäulnisproducte, indem er die Menge der Phenole durch Wägung bestimmte, die Menge der Oxysäuren und des Indoxyls schätzte und in einigen Fällen auch die Menge der Aetherschwefelsäure wog. Es fand sich kein Parallelismus zwischen Indoxyl- und Phenol-ausscheidung. Die Oxysäuren waren im Allgemeinen zugleich mit dem Phenol vermehrt, doch trat bei schwerer Anaemie auch zugleich mit sehr geringem Phenolgehalt Vermehrung derselben auf. Bei Icterus catarrhalis, Gelenkrheumatismus, Pneumonie waren die Werthe der Aetherschwefelsäure erhöht trotz der geringen Mengen von bekannten aromatischen Substanzen, was auf noch unbekannte Paarlinge der Schwefelsäure hindeutet.

Bei Herabsetzung des allgemeinen Stoffwechsels, bei mangelhafter Blutbildung, beschränkter Functionsfähigkeit lebenswichtiger Organe fand Brieger kaum je eine erhebliche Steigerung der Phenolausscheidung, ebenso wenig bei Intermittens, Variola, Meningitis cerebrospinalis, Typhus abdominalis, ausser wenn Peritonitis dazu trat. Auch hohes Fieber erhöhte die Phenolausscheidung nicht. Dagegen war

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. IV, S. 1.

2) Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1876, S. 818.

3) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. III, S. 465.

dieselbe vermehrt bei Ileus, Peritonitis, Perityphlitis und manchen Fällen von Carcinoma ventriculi, in Fällen also, wo durch Verschluss oder Atonie des Darms gesteigerter putrider Zerfall der Nahrung eintritt, ferner bei allen putriden Vorgängen ausserhalb des Darmkanals: Pleuritis, Bronchitis putrida, Gangraena pulmonum, Magen- und Mastdarmcarcinom.

Bei Diphtherie, Erysipelas und in einzelnen Fällen von Pyaemie und Scharlach trat eine Vermehrung des Phenols ein, die Brieger auf kleinste Nekrosen im Gewebe zurückführt. Er nannte diese Krankheiten daher «Fäulnisskrankheiten».

In serösen oder rein eiterigen Flüssigkeiten aus Brust- und Bauchhöhle waren nie Fäulnissproducte nachzuweisen, in jauchigen dagegen fehlten Indol, Phenol und Oxysäuren selten. Bei freier Communication mit der Luft trat eine Veränderung in der Zersetzung des Eiters auf, so dass das Indol daraus verschwand.

Vermehrung der Aetherschweifelsäuren konnte Brieger nachweisen: bei schwerer Anaemie, putrider Bronchitis, Mastdarm- und Magencarcinom, Diphtherie und Pyaemie, geringe Vermehrung bei Pneumonie und Intermittens.

Normale Mengen fand er bei Phthisis pulmonum, Ulcus ventriculi, Icterus catarrhalis, Gelenkrheumatismus und Scharlach. Er konnte eine directe Abhängigkeit der Aetherschweifelsäuremenge im Urin von den Fäulnissvorgängen im Organismus in einem Fall von Bronchitis putrida nachweisen.

Doch ist die Zahl der Analysen noch zu gering, wie Brieger selbst angiebt, um die Verhältnisse der Aetherschweifelsäureausscheidung in Krankheiten vollständig übersehen zu können.

Es schien mir daher von Werth zu sein, bei passenden Krankheitsfällen Bestimmungen der Aetherschweifelsäuremenge vorzunehmen, um so die Abhängigkeit der im Urin ausgeschiedenen Fäulnissproducte von den einzelnen Krankheiten und ihren Stadien aufzuklären.

Zunächst habe ich noch einige Bestimmungen der gepaarten Schwefelsäure im normalen Urin bei der in der hiesigen Klinik üblichen gemischten Kost angestellt.

Zur Erleichterung der Uebersicht stelle ich die verschiedenen Analysen in der nachstehenden Tabelle zusammen.

Name, Krankheit.	Datum.	Urin		Schwefelsäure				Schwefelsäure		Bemerkungen.
		Menge.	spec. Gew.	in toto		o/o		a b		
				a) präf.	b) gebund.	a) präf.	b) gebund.			
Normal I	—	2010	—	3,426	0,268	0,165	0,013	12,4	Etwas Indoxyl.	
» II	—	1830	1015	3,202	0,280	0,175	0,015	11,4	do.	
» III	—	1750	1020	2,957	0,157	0,169	0,015	11,4	Kein Indoxyl.	
» IV	—	1390	1020	2,085	0,175	0,150	0,013	11,5		
1. Magdalene N. Dilatatio ventriculi.	19. X.	700	1024	2,142	0,343	0,306	0,049	6,2		
2. Wilhelm S. Carcinoma ventriculi.	21. XI.	1160	—	1,135	0,163	0,098	0,014	6,9	Wenig Indoxyl.	
3. Karoline R. Typhus abdominalis.	8. XI. 17. XI.	1400 600	— —	2,087 1,517	0,123 0,134	0,149 0,253	0,009 0,022	16,8 11,2	Fiebernd. Fieberfrei.	
4. Hans H. Typhus ab- dominalis.	21. XI. 12. XII.	1510 2000	— —	2,200 2,857	0,191 0,279	0,146 0,143	0,013 0,014	11,5 10,2	Fiebernd. Fieberfrei.	
5. Hans S. Typhus ab- dominalis.	12. XII. 24. XII.	540 (200)	— —	1,328 (0,537)	0,190 (0,072)	0,246 0,269	0,035 0,036	6,0 7,4	Vor der Perforation. Nach der Perforation.	
6. Friedrich T. Typhus abdominalis.	—	1000	—	0,814	0,136	0,081	0,013	5,9		
7. Heinrich B. Myelitis, Dickdarmgeschwüre.	12. XI. 15. XI.	650 680	— —	1,485 1,336	0,650 0,361	0,228 0,196	0,100 0,053	2,2 3,7	Viel Indoxyl. do.	

Name, Krankheit.	Datum.	Urin		Schwefelsäure in toto		Schwefelsäure 0,0		Bemerkungen.
		Menge.	spec. Gew.	a) präf.	b) gebund.	a) präf.	b) gebund.	
8. Martha J. Darmtuberculose.	3./X.	—	—	—	—	0,164	0,056	Viel Indoxyl.
9. Sophie J. Tuberculose.	10./IV.	(270)	1022	—	—	0,159	0,060	Viel Indoxyl.
	15./IV.	700	1022	1,170	0,465	0,167	0,066	do.
	21./IV.	900	1015	1,401	0,408	0,156	0,045	do.
	30./IV.	800	1023	1,448	0,416	0,181	0,052	do.
10. Mine F. Peritonitis carcinomatosa.	20./X.	200?	—	0,538	0,138	0,269	0,069	Viel Indoxyl.
	4./XI.	500	—	1,205	0,340	0,241	0,068	do.
11. Anna K. Peritonitis purulenta.	18./I.	400	1021	2,547	0,447	0,553	0,117	Sehr viel Indoxyl.
	19./I.	635	1020	2,952	0,648	0,468	0,103	do.
12. ? Ileus.	24./XII.	(72)	1020	—	—	0,463	0,084	Sehr viel Indoxyl.
13. Emma L. Chron. Peritonitis.	20./XII.	1000	—	1,653	0,135	0,165	0,013	Skatoxyl, kein Indoxyl.
	23./XII.	(150)	—	—	—	0,421	0,046	
	25./XII.	900	—	2,664	0,234	0,296	0,026	Etwas Indoxyl.
	28./XII.	1200	—	1,147	0,173	0,095	0,014	
14. Martha S. Diaceturie.	1./VI.	650	1034	1,433	0,254	—	—	5,6
	2./VI.	700	1025	1,632	0,258	—	—	6,3

Name, Krankheit.	Datum.	Urin		Schwefelsäure in toto		Schwefelsäure 0,0		$\frac{a}{b}$	Bemerkungen.
		Menge.	spec. Gew.	a) präf.	b) gebund.	a) präf.	b) gebund.		
15. Kathrine M. Daceturie.	10. IV.	—	—	—	—	0,245	0,025	9,6	Obstipation; viel Skatoxyl, kein Indoxyl.
	22. IV.	320	1015	0,467	0,027	0,146	0,008	17,4	Kein Indoxyl und Skatoxyl, viel Acetessigsäure.
	26. IV.	700	1017	0,564	0,034	0,081	0,013	6,0	Indoxyl und Skatoxyl, wenig Acetessigsäure.
	5. V.	910	—	1,237	0,108	0,136	0,012	11,4	Keine Acetessigsäure.
	1. XII.	700	1018	0,654	0,291	0,093	0,041	2,2	Viel Indoxyl.
16. Anna T. Peritonitis stercoralis.	2. XII.	1050	1018	1,043	0,571	0,156	0,054	2,8	
	3. XII.	860	1019	1,453	0,567	0,169	0,006	2,5	
	4. XII.	730	1018	1,389	0,485	0,183	0,036	2,7	Viel Indoxyl.
	5. XII.	1100	1017	1,862	0,772	0,169	0,070	2,4	
	6. XII.	600	1020	1,031	0,473	0,172	0,079	2,1	
	7. XII.	630	1020	1,145	0,515	0,182	0,081	2,2	
	8. XII.	400	1022	0,823	0,337	0,206	0,084	2,4	
	9. XII.	280	1019	0,575	0,318	0,203	0,114	1,8	
	18. II.	400	1028	1,205	0,347	0,302	0,087	3,4	Viel Indoxyl.
17. Marie M. Peritonitis stercoralis.	19. II.	500	1025	1,053	0,298	0,391	0,059	6,5	
	20. II.	650	1024	1,491	0,256	0,229	0,039	5,8	
	21. II.	350 + x	1024	0,886	0,206	0,253	0,039	4,2	
	22. II.	250 + x	1023	—	—	0,257	0,061	4,2	Viel Indoxyl.
	23. II.	500	1021	1,215	—	0,242	—	—	do.

Name, Krankheit.	Datum.	Urin		Schwefelsäure in toto			Schwefelsäure 0,9			Bemerkungen.
		Menge.	spec. gew.	a) präf.	b) gebund.	a) präf.	a) präf.	b) gebund.	a) b)	
17. Marie M. Peritonitis stercoralis.	24. II.	600	1020	1,145	0,322	0,190	0,190	0,053	3,5	Weniger Indoxyl.
	25. II.	800	1017	1,256	0,298	0,157	0,157	0,034	4,6	Skatoxyl, kein Indoxyl.
	26. II.	700	1011	0,694	0,173	0,099	0,099	0,024	4,0	do.
	27. II.	100 + x	—	—	—	0,237	0,237	0,040	5,9	Wenig Indoxyl, viel Skatoxyl.
	2. III.	500	—	0,990	0,151	0,198	0,198	0,030	6,5	do.
	4. III.	500	—	1,075	0,188	0,215	0,215	0,037	5,7	Viel Indoxyl.
	5. III.	100 + x	—	—	—	0,258	0,258	0,044	5,8	do.
	6. III.	400	—	1,440	0,378	0,360	0,360	0,094	3,8	Sehr viel Indoxyl.
	7. III.	500	—	1,530	0,432	0,306	0,306	0,085	3,5	Operation.
	8. III.	760	—	2,827	0,790	0,372	0,372	0,102	3,6	Wenig Indoxyl, mehr Skatoxyl.
	9. III.	500	—	1,805	0,401	0,361	0,361	0,080	4,5	
	10. III.	260	—	—	—	0,327	0,327	0,086	3,8	
	11. III.	470	—	1,020	0,177	0,217	0,217	0,038	5,8	Viel Skatoxyl.
	13.-16. III.	460	—	1,132	0,394	0,246	0,246	0,086	2,8	Viel Skatoxyl und Indoxyl.
	17.-19. III.	333	—	0,849	0,267	0,255	0,255	0,080	3,1	
	21.-24. III.	452	—	1,198	0,279	0,265	0,265	0,062	4,1	
	25.-28. III.	480	1022	0,867	0,154	0,180	0,180	0,032	5,6	
	29.-I. IV.	350	1026	0,692	0,189	0,198	0,198	0,053	3,6	Wenig Indoxyl.
	2.-5. IV.	560	—	0,711	0,112	0,127	0,127	0,020	6,3	
	6.-9. IV.	1000	—	0,810	0,051	0,081	0,081	0,005	15,8	Sehr wenig Indoxyl.
	10.-13. IV.	800	1014	0,880	0,211	0,110	0,110	0,026	4,1	Nach Naphthalin; wenig Indoxyl.

Name, Krankheit.	Datum.	Urin		Schwefelsäure-Schwefelsäure				Bemerkungen.
		Menge.	spec. Gew.	in toto		0		
				a) präf.	b) gebund.	a) präf.	b) gebund.	
18. ? Peritonitis, Pleuritis putrida etc.	—	—	—	—	—	0,155	0,121	1,2 Viel Indoxyl.
19. Marie O. Pyelitis, Cystitis putrida.	16./XII.	—	—	—	—	0,175	0,035	5,0
	17./XII.	—	—	—	—	0,120	0,041	2,9
	18./XII.	—	—	—	—	0,161	0,035	4,6
	21./XII.	—	—	—	—	0,174	0,035	5,0
	23./XII.	850	—	1,331	0,164	0,157	0,019	8,1
	24./XII.	750	—	1,298	0,113	0,173	0,015	11,7
	28./XII.	1600	—	1,991	0,228	0,124	0,014	8,7 Viel Indoxyl und Skatoxyl.
20. Peter F. Pulvis Abscess, Scharlach.	22./XII.	400	1012	0,604	0,136	0,151	0,034	4,5
	24./XII.	300	1016	0,550	0,069	0,183	0,023	7,9
	25./XII.	500	1010	0,481	0,078	0,096	0,015	6,1
	26./XII.	500	1012	0,364	0,055	0,059	0,011	6,7
	27./XII.	750	1010	0,407	0,171	0,054	0,023	2,3
	29./XII.	850	1012	0,714	0,111	0,084	0,012	6,9
	—	—	—	—	—	0,129	0,026	5,0
21. H. Abscess in der einen Lunge.	—	—	—	—	—	—	—	

Von den normalen Urinen sind I und II nach einer Nahrung mit viel Fleisch und wenig Amylacea erhalten, während III und IV bei einer Kost mit viel Amylacea gelassen wurden. Den oben erwähnten Versuchen von Hirschler entsprechend ist die Menge der Aetherschweifelsäuren bei I und II grösser, als bei III und IV. Das Mittel der täglichen Ausscheidung ist 0,220, während das Mittel von a : b 11,6 ist. Die Menge der Aetherschweifelsäuren war also durchschnittlich geringer, als in den Analysen von von den Velden.

Ich wende mich nun zur Erläuterung der Krankheitsfälle, bei denen ich derartige Bestimmungen machte. Die ersten Fälle betreffen Krankheiten des Magens und Darmkanals.

Die Kranke Magdalene N., Tab. No. 1, litt an einer starken Magendilatation, wahrscheinlich in Folge narbiger Stricture des Pylorus, ihr Mageninhalt enthielt reichlich Sarcine, Hefe und flüchtige Fettsäuren, dabei bestand, wohl in Folge der abnormen Zersetzung der Nahrung im Magen, etwas Diarrhoe. Die Nahrung bestand in Fleischbrei, Milch, Maizena und Haferschleim. Es war aber trotz der abnormen Zersetzungen im Verdauungskanal keine sehr erhebliche Steigerung der Aetherschweifelsäuren eingetreten.

Bei einem Mann mit zerfallendem Pyloruscarcinom (Tab. No. 2), sehr starker Anämie und Kachexie, aber noch gutem Appetit und geringer Obstipation war ebenfalls keine Vermehrung der Aetherschweifelsäuren aufgetreten, obwohl die Ernährung sehr gelitten hatte und wohl die Functionen des Magen-Darmkanals nicht normal waren. Es trat wohl in Folge der noch gut erhaltenen und schnell erfolgenden Resorption der Verdauungsproducte keine wesentliche Fäulniss im Darmkanal ein und daher blieb eine Vermehrung der gebundenen Schwefelsäure aus.

Um die Fäulniss im Darmkanal bei Typhus abdominalis zu beurtheilen, mögen die folgenden in verschiedenen Stadien der Erkrankung gemachten Bestimmungen dienen.

Der Urin eines Mädchens (Tab. No. 3), welches an mittelschwerem Typhus litt, enthielt am 9. Krankheitstag, als Patientin hohes Fieber und geringe Diarrhoe hatte, normale, sogar etwas geringe Mengen von Aetherschwefelsäure. Am 18. Krankheitstage bei subfebriler Temperatur, festem Stuhlgang waren ebenfalls normale Mengen vorhanden, doch etwas mehr, als früher.

Die Nahrung bestand in Milchsuppen, Bouillon und ähnlichen flüssigen Speisen.

Bei einem Mann (Tab. No. 4), dessen Typhus am 24. Krankheitstage recidivirte, enthielt der Urin am 25. Krankheitstag bei Fieber und etwas Obstipation, einer Nahrung wie No. 3 normale Mengen von gepaarter Schwefelsäure. Am 46. Tag bei normaler Temperatur und regelmässigem Stuhlgang, als Patient etwas Fleisch zu der früheren Diät bekam, hatte die Menge der Aetherschwefelsäure zugenommen, blieb aber noch innerhalb normaler Grenzen.

Der unter No. 5 aufgeführte Mann litt an schwerem Typhus. Am 14. Krankheitstag wurde die erste Analyse gemacht bei hoher Temperatur und mässiger Diarrhoe; sie ergab keine wesentliche Vermehrung der Aetherschwefelsäure. Am 25. Krankheitstage trat, nachdem profuse Darmblutungen vorangegangen waren, Perforation des Dünndarms, wie die Section ergab, 15 cm. oberhalb der Ileocoeclklappe ein. Am 26. Krankheitstag Abends starb der Kranke; der an diesem Tage Morgens gelassene Urin enthielt zwar viel Indoxyl, während früher nur wenig vorhanden war, $a : b$ war aber fast genau so, wie am 14. Krankheitstag. Die 24stündige Urinmenge liess sich leider nicht feststellen.

Bei der Section fanden sich freilich ziemlich grosse Mengen von Darminhalt im Peritoneum, aber möglicherweise war am Morgen des Todestages wenig erst in die Bauchhöhle eingeflossen, so dass nur wenig Fäulnisproducte resorbirt werden konnten. Und dann könnte, entsprechend den Erfahrungen von E. und H. Salkowski bei der Fäulnis von Eiweissstoffen, das reichliche Vorhandensein von Indoxyl so erklärt werden, dass bei den veränderten Bedingungen, unter

denen der Darminhalt stand, mehr Indol als sonst an Stelle anderer Fäulnisproducte gebildet wurde.

Bei einem anderen Typhuskranken (Tab. No. 6) enthielt der Urin ebenfalls keine abnorm grosse Tagesmenge von Aetherschwefelsäure, dagegen war $a : b$ subnormal. Der Kranke hatte vorher Karloffeln, Schwarzbrod, Bohnen etc. gegessen und am Tage vorher mehrmals Tet. opii bekommen. Es mag daher wohl in Folge Retention des unzweckmässigen Darminhalts eine Steigerung der Fäulnisvorgänge im Darm stattgefunden haben.

In den geschilderten Fällen von Typhus abdominalis war also keine deutliche Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nachweisbar, es war zur Zeit, wo Fieber und Diarrhoe bestand, die Menge geringer, als unter normalen Verhältnissen. Vielleicht ist dies so zu erklären, dass die Fäulnisproducte während der Diarrhoe zu rasch entfernt werden, um ergiebig aufgenommen werden zu können. Jedenfalls tritt trotz der mangelhaften Resorption der normalen Verdauungsproducte keine stärkere Fäulnis im Darm auf, ausser wenn der Darminhalt künstlich zurückgehalten wird.

Bei dem unter No. 7 erwähnten Mann bestand neben chronischer Myelitis ein starker Katarrh der Dickdarmschleimhaut mit zahlreichen kleinen Geschwüren, wie die Section später ergab; der Dünndarm war nur sehr wenig angegriffen, im Coecum und Colon ascendens fanden sich bei der Section Narben in der Schleimhaut. Es bestand fortwährende Diarrhoe mehrere Monate hindurch bis zum Tode, auf welche Opiumtinctur keine deutliche Einwirkung ausübte. Die beiden Analysen wurden $2\frac{1}{2}$ Monate vor dem Tode ausgeführt, als der Kranke sehr dünnen Stuhlgang hatte. Es fand sich eine bedeutende Vermehrung der Aetherschwefelsäuren und eine Menge Indoxyl im Urin.

Auch in einem Fall (Tab. No. 8) von sehr ausgebreiteten tuberculösen Geschwüren im Dickdarm und daher bestehender starker Diarrhoe war die Aetherschwefelsäuremenge vermehrt und reichlich Indoxyl im Urin vorhanden.

Bei einer sehr anaemischen Frau (Tab. No. 9), welche an geringer Lungentuberculose ohne deutliche Cavernenbildung litt, war der Leib fortwährend meteoristisch aufgetrieben, es bestanden häufig ziemlich starke Kolikschmerzen, der Stuhlgang war im Anfang angehalten, breiig, später regelmässiger. Dabei bestand geringes Fieber. Während Neigung zu Obstipation vorhanden war, war die Aetherschwefelsäuremenge, wie die Bestimmungen vom 10. und 15. April zeigen, erhöht, zugleich war viel Indoxyl im Urin vorhanden. Als der Stuhl dann regelmässiger wurde, war nach den Analysen vom 21. und 30. April die Aetherschwefelsäureausscheidung ein klein wenig geringer. Die Nahrung war gemischt, aber leicht verdaulich. Wahrscheinlich handelte es sich in diesem, wie in dem vorhergehenden Fall um Darmtuberculose. Die vermehrte Ausscheidung der Fäulnisproducte beruht dann wohl in den drei letzten Fällen auf mangelhafter Resorption der Verdauungsproducte und weitergehender Zersetzung derselben in dem erkrankten Darmkanal.

Im Urin einer an Carcinom des Peritoneums, welches wahrscheinlich vom Magen ausging, leidenden Frau (Tab. No. 10) fand sich viel Aetherschwefelsäure und Indoxyl. Es bestand bei ihr Ascites, beginnende Kachexie, fast tägliches Erbrechen saurer, galliger Massen. Dabei war die Darmentleerung regelmässig.

Eine andere Frau (Tab. No. 11) litt seit längerer Zeit an Verstopfung in Folge einer Ovarialeyste, welche das Rectum comprimirte; es waren dann peritonitische Erscheinungen aufgetreten. Fünf Tage nach Beginn der Peritonitis enthielt der Urin sehr viel Indoxyl und eine vermehrte Menge von Aetherschwefelsäuren. Bei der Section ergab sich eine eiterige Peritonitis ohne Perforation des Darms.

In den beiden vorerwähnten Fällen bestand in Folge der, in dem einen carcinomatösen, im anderen eiterigen Peritonitis eine Störung der Resorption aus dem Darm, ähnlich wie in den vorhergehenden Fällen. In wieviel das wahrscheinlich vorhandene Magencarcinom in dem Falle 10 zu abnormer Zusammensetzung des Darminhalts beitrug, lässt

sich nicht genau beurtheilen, doch war in dem unter No. 2 aufgeführten Fall von Magenkrebs keine deutliche Vermehrung der Aetherschweifelsäuren zu finden. Brieger fand freilich eine deutliche Vermehrung der Fäulnisproducte bei dieser Erkrankung.

In einem Fall von Ileus (Tab. No. 12), hervorgerufen durch Compression des Darms gleich oberhalb der Ileocoecal-klappe durch einen Strang, fand sich bei grossen Indoxylmengen nur eine geringe Vermehrung der Aetherschweifelsäuren. Die Abwesenheit einer grösseren Menge von Glycuronsäureverbindungen wurde durch das Fehlen von Drehung der Polarisationsebene bewiesen. Das Missverhältniss von Indoxyl- und Aetherschweifelsäureausscheidung in diesem Fall erinnert an den oben erwähnten Fall von Perforationsperitonitis bei einem Typhuskranken.

Eine Kranke (Tab. No. 13) litt an einer von einem Typhus mit Nekrose der Mesenterialdrüsen ausgehenden chronischen Peritonitis, welche oft längere Zeit hindurch keine Erscheinungen machte, nur zu häufiger hartnäckiger Obstipation Anlass gab. Zu einer Zeit, als sie seit mehreren Tagen keine Darmentleerung gehabt hatte, ohne aber peritonitische Symptome zu zeigen, war die Menge der Aetherschweifelsäuren ganz normal. Als dann reichliche Stuhlentleerung eintrat, nahm die Aetherschweifelsäure etwas zu, blieb aber noch normal. Dabei war kein Indoxyl, aber viel Skatoxyl im Urin vorhanden. Dann folgte wieder zweitägige Obstipation, die Aetherschweifelsäuremenge nahm etwas zu, ohne aber normale Grenzen zu überschreiten. Es traten darauf peritonitische Symptome auf, welche Gebrauch von Opium nothwendig machten; der Urin enthielt nun Indoxyl, $a : b$ sank ziemlich, die Tagesmenge der Aetherschweifelsäuren war aber nicht vermehrt.

Die Menge der Aetherschweifelsäuren war also nicht vermehrt während der Obstipation und nach erfolgter Darmentleerung. Als dann peritonitische Reizung auftrat, zeigte sich eine Verminderung von $a : b$, aber keine Vermehrung der absoluten Menge der Aetherschweifelsäuren; es beruhte

die Verminderung von a : b also auf einer Verminderung der Sulfate, wahrscheinlich herrührend von der geringeren Nahrungsaufnahme in Folge der Peritonitis. Zugleich trat auch hier eine qualitative, keine quantitative Veränderung der Fäulnissproducte ein, indem Indoxyl in grösserer Menge im Urin erschien.

Ferner habe ich bei zwei Fällen von Diaceturie Bestimmungen der Aetherschwefelsäuren gemacht.

In dem einen Falle (Tab. No. 14), welchen ich schon früher veröffentlicht¹⁾ habe, handelte es sich um ein Mädchen mit Schwefelsäurevergiftung, welche 3 Tage nach Einnahme der Säure starke Magenschmerzen und Erbrechen bekam, so dass sie nur wenig Nahrung bei sich behielt. Am 6. Tag trat Acetessigsäure im Urin auf, die Menge der Aetherschwefelsäure war ziemlich hoch an diesem und dem folgenden Tag.

In dem anderen Falle (Tab. No. 15) wurde wegen starker Schmerzen in der Magengegend nach dem Essen nur sehr wenig Zwieback, Milch und Hafersehlern aufgenommen. Zugleich bestand Diarrhoe in Folge von Dickdarmkatarrh. Der Urin war spärlich und enthielt keine nachweisbare Menge von Indoxyl. Die Aetherschwefelsäuremenge war ganz minimal. In den nächsten Tagen wurde allmählich mehr Nahrung eingeführt, darunter auch Ei. Der Gehalt an Acetessigsäure nahm ab, die Menge der Aetherschwefelsäure zu, zugleich waren Skatoxyl und Indoxyl im Urin vorhanden.

Es lässt sich aus diesen Bestimmungen kein deutlicher Einfluss der Vorgänge, welche das Auftreten von Acetessigsäure im Urin veranlassen, auf die Ausscheidung von Fäulnissproducten erkennen. Die sehr geringe Menge derselben im 2. Fall zugleich mit starker Diaceturie weist darauf hin, dass nur geringfügige Fäulnissvorgänge im Darm stattfanden, obwohl dabei Dickdarmkatarrh bestand. Dagegen war in dem Urin der ersterwähnten Kranken eine ziemlich grosse

¹⁾ Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. VI, Heft 5.

Menge Aetherschwefelsäure auf der Höhe der Diaceturie nachweisbar.

Eine Bestimmung, welche einige Zeit vorher bei der 2. Kranken, nachdem eine Woche lang vollständige Obstipation bestanden hatte, im Urin ausgeführt wurde, ergab einen normalen Werth für $a : b$; es war zugleich zwar Skatoxyl, aber kein Indoxyl nachzuweisen.

Bei den bis jetzt geschilderten Fällen handelte es sich um Fäulnisvorgänge, die im Verdauungskanal ihren Sitz hatten; in den folgenden aber liegt die Quelle eines Theiles der im Urin auftretenden Fäulnisproducte in Gegenden des Organismus, welche solche normaler Weise nicht zu bilden scheinen.

Der erste derartige Fall betraf eine Frau (Tab. No. 16), welche schon seit längerer Zeit öfters an peritonitischen Erscheinungen gelitten hatte. Vor ihrer Aufnahme hatte die Kranke schon 10 Tage lang wieder peritonitische Symptome gezeigt. Sie erbrach sehr häufig saure gallige Massen und erhielt daher Opium. Der Urin enthielt sehr viel Indoxyl und bedeutend mehr Aetherschwefelsäure als normal. Als das Erbrechen am 3. December nachliess, änderte sich dies nicht wesentlich. Es erfolgte dann dünner Stuhlgang, der Urin wurde reichlicher und weniger concentrirt, als früher, enthielt aber noch mehr Aetherschwefelsäure. Bei der nun folgenden Diarrhoe war es nicht mehr möglich, genau die ganze Urinmenge zu erhalten; die Zahlen für die folgenden Tage sind daher wohl etwas zu niedrig, doch zeigt das Verhältniss $a : b$, dass eine bedeutende Vermehrung der gebundenen Schwefelsäure bestand. In dem Destillat des Urins waren immer grosse Mengen von Phenol vorhanden; der Urin drehte aber nie die Polarisations Ebene. Am 9. December starb die Kranke und bei der Section stellte sich eine alte Perforation des Coecums heraus, die in das in eine grosse Kothhöhle verwandelte Peritoneum führte, aus dem ein secundärer Durchbruch wieder in die oberste Jejunumschlinge mündete.

Ganz ähnlich lagen die Verhältnisse in dem folgenden Fall (Tab. No. 17). Die betreffende Kranke hatte häufig an Stuhlverstopfung gelitten und vier Tage vor der ersten Untersuchung des Urins (18. Februar) sehr heftige Schmerzen im Leib und Erbrechen bekommen. Sie erbrach fäculent riechende Massen, es bestand sehr starke Druckempfindlichkeit des Bauches. Der Urin enthielt viel Indoxyl, die Aetherschwefelsäuremenge war vermehrt. In den nächsten Tagen nahm das Erbrechen ab, der Zustand besserte sich auch sonst, die Aetherschwefelsäuremenge sank. Am 21. Februar hörte das Erbrechen fäculenter Massen ganz auf, nachdem Stuhlgang erfolgt war. Die Nahrung bestand bis dahin in Milch, Hafer-schleim, Bouillon, Eiereiweiss und Pepton. In den nächsten Tagen, an denen Patientin Milchsuppen, Haferschleim, Bouillon und Milch genoss, besserte sich der Zustand noch weiter, die Kranke hatte regelmässigen Stuhlgang, die Schmerzen liessen nach. Die Menge der gebundenen Schwefelsäure verringerte sich aber nicht wesentlich, obwohl der Indoxylgehalt abnahm. Am 26. wurde das bis dahin gegebene Opium abgesetzt, am 27. war kein Indoxyl mehr nachzuweisen, dagegen viel Skatoxyl vorhanden, die Menge der Aetherschwefelsäuren sank. Da traten in der Nacht vom 4. zum 5. März wieder heftige Leibschmerzen, sowie galliges Erbrechen auf. Es war nun wieder viel Indoxyl im Urin nachweisbar, ohne dass die Menge der gepaarten Schwefelsäure wesentlich vermehrt gewesen wäre. Am 6. und 7. dauerten die peritonitischen Symptome fort, daher wurde Tinctura opii in häufigen Dosen gegeben; auf Klysma erfolgte nur wenig Stuhlgang. Zugleich stieg die Menge der Aetherschwefelsäure. Nun wurde, da der Zustand der Kranken sehr elend geworden war, in der Mittellinie des Bauches ein Einschnitt gemacht, dadurch eine mit kothig riechendem Inhalt gefüllte Höhle eröffnet; auch rechts und links etwa handbreit davon entfernt wurden noch Incisionen angelegt, aus denen ebensolche Flüssigkeit ausfloss. Bei der Operation wurde nur eine minimale Menge Phenol, sonst Sublimat zur Desinfection angewendet. In dem Urin war am nächsten Tag sehr viel Aetherschwefelsäure, mehr

als vorher, enthalten. Die Menge sank dann, während der Zustand der Kranken sich besserte, zugleich trat an Stelle von Indoxyl mehr Skatoxyl. In der Zeit vom 13. zum 16. März war wieder mehr Aetherschweifelsäure vorhanden. Am 17. trat wieder Erbrechen ein und Indoxyl erschien wieder im Urin, aber weniger, als vor der Operation, daneben war viel Skatoxyl vorhanden. Der Stuhlgang war von nun an bis auf eine vorübergehende Obstipation am 23. regelmässig, aus den Wunden entleerte sich am 19. nur wenig übelriechender, grünlicher Eiter. In den folgenden Tagen besserte sich die Kranke immer mehr, der Eiter verlor seinen übeln Geruch, am 30. März war er ganz gutartig. Zugleich nahm die Aetherschweifelsäuremenge ab, in der Zeit vom 29. März zum 1. April aber wieder zu, was auf die zur selben Zeit bestehende Diarrhoe, wohl eine Folge abnormer Zersetzungen im Darmkanal, zurückgeführt werden dürfte. Dann sank die Menge der gebundenen Schwefelsäure wieder und zuletzt waren nur noch sehr geringe Mengen davon und von Indoxyl nachweisbar. Die Communication des Darmes mit der Bauchhöhle scheint sich geschlossen, die Höhle sich nach aussen entleert zu haben. Der Appetit war gut, der Stuhl breiig und regelmässig. Es wurde nun dreimal täglich 0,3 Naphthalin gegeben. In Folge der aus diesem gebildeten Aetherschweifelsäure stieg die Menge derselben wieder an, Indoxyl war aber nur in geringer Menge vorhanden.

Es ist in diesem Falle sehr gut möglich, an der Hand der Aetherschweifelsäureausscheidung die Stärke der Fäulnisvorgänge in der mit Darminhalt gefüllten Peritonealhöhle zu verfolgen. Die Entleerung der Höhle führt nach einigen Tagen ein Sinken der Menge derselben herbei und, als dann die Secretion der Höhle eitrig wird, geht die Ausscheidung der gebundenen Schwefelsäure auf ganz kleine Werthe zurück.

Auch im Urin einer Frau (Tab. No. 18), welche an jauchiger Peritonitis, Pleuritis und Lungengangrän litt, war $a : b$ sehr niedrig, die Menge der Aetherschweifelsäuren also

sehr vermehrt. Dabei war viel Indoxyl im Urin vorhanden, derselbe drehte die Polarisationschene aber nicht.

Die Kranke, welche unter No. 19 aufgeführt ist, litt an einer rechtsseitigen Pyelitis nebst Cystitis, vielleicht in Folge von Perforation vom Darm aus in die Harnwege. Der Urin enthielt eine Menge sehr stinkenden, manchmal etwas nach Darminhalt riechenden Eiters; es war darin ziemlich viel Indoxyl und eine etwas vermehrte Menge von Aetherschwefelsäuren nachzuweisen. Die Blase wurde nun mit Borwasser ausgespült, dann Jodoformemulsion hineingebracht. In Folge dessen wurde die Reaction des Harns, die bis dahin alkalisch gewesen war, sauer. Zunächst war es nicht möglich, die ganze Urinmenge zu messen, doch zeigte das Verhältniss $a : b$ eine allmähliche Abnahme der Aetherschwefelsäuren unter dem Einfluss der Therapie an, der Urin enthielt aber immer noch viel Indoxyl und die stinkende Eiterbeimengung verlor sich nicht ganz.

Im folgenden Fall (Tab. No. 20) handelt es sich um einen kleinen Knaben, welcher an einem putriden Abscess in der Nähe des einen Hüftgelenks litt und dazu sich mit Scharlach inficirt hatte. Die in den ersten Tagen der Scharlacherkrankung vorgenommene Untersuchung ergab eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren, zugleich war reichlich Indoxyl vorhanden. Dabei bestand geringes Fieber. Zwei Tage später, nachdem die Höhle mit Sublimatlösung ausgespült worden war, war die Menge der gebundenen Schwefelsäure gesunken. In den nächsten Tagen blieb die Menge derselben ziemlich gleich, obwohl das Indoxyl verschwand. Am 25. December wurde der Verband gewechselt und dann derselbe mehrere Tage ohne Drainirung der Höhle liegen gelassen. Obwohl nun am 29. beim Verbandwechsel die Secretion aus der Wunde eine rein eitrige, nicht übelriechende und kein Indoxyl im Urin vorhanden war, stieg doch in diesen Tagen die Aetherschwefelsäuremenge. Dies rührte wohl von einer Verhaltung faulender Stoffe in der Tiefe des Abscesses her. Es trat denn auch, als ein Drain in die Tiefe eingelegt wurde, wieder jauchige Secretion aus der Oeffnung

ein. Die Zurückhaltung faulender Stoffe im Körper äusserte sich also in einer vermehrten Ausscheidung von gebundener Schwefelsäure im Urin.

Auch bei einem Mann (Tab. No. 21), welcher in der einen Lunge einen Abscess mit sehr stark stinkendem Inhalt hatte, war eine Vermehrung der Aetherschweifelsäure nachzuweisen.

Aus den Bestimmungen der Aetherschweifelsäuremenge des Urins in den erwähnten Fällen scheinen sich mir folgende Schlüsse zu ergeben:

1. Mangelnde oder aufgehobene Resorption der normalen Verdauungsproducte, wie sie bei Ileus, Peritonitis, tuberculöser Darmerkrankung u. s. w. auftritt, führt zu Vermehrung der Aetherschweifelsäuren in Folge weiter gehender Zersetzung der Verdauungsproducte durch Fäulniss und Resorption der so entstandenen Substanzen.
2. Bei Typhus abdominalis ist keine Vermehrung zu constatiren, ausser etwa, wenn der Darminhalt stagnirt.
3. Einfache Koprostase hat keine Vermehrung der gebundenen Schwefelsäure zur Folge.
4. Bei Magenerkrankungen, auch wenn die Ernährung darniederliegt und gärende Massen im Magen reichlich vorhanden sind, tritt nicht immer Vermehrung der Aetherschweifelsäuren auf.
5. Fäulnissvorgänge im Organismus ausserhalb des Darmkanals haben eine vermehrte Ausscheidung zur Folge und dieselbe ist ungefähr proportional der Stärke der Fäulnissvorgänge, nimmt zu bei Retention faulender Stoffe, ab nach Entleerung derselben.
6. Die Menge der gepaarten Schwefelsäure bleibt oft ungeändert, wenn auch andere Fäulnissproducte als Paarlunge auftreten; d. h. unter veränderten Bedingungen der Fäulniss scheint ein Fäulnissproduct für das andere eintreten zu können. Besonders gut lässt sich dies bei Indoxyl und Skatoxyl verfolgen.

7. Statt des gewöhnlich in überwiegender Menge im normalen Menschenurin enthaltenen Skatoxyls tritt bei Peritonitis Indoxyl auf. Nach abgelaufener Peritonitis tritt wieder Skatoxyl dafür auf.

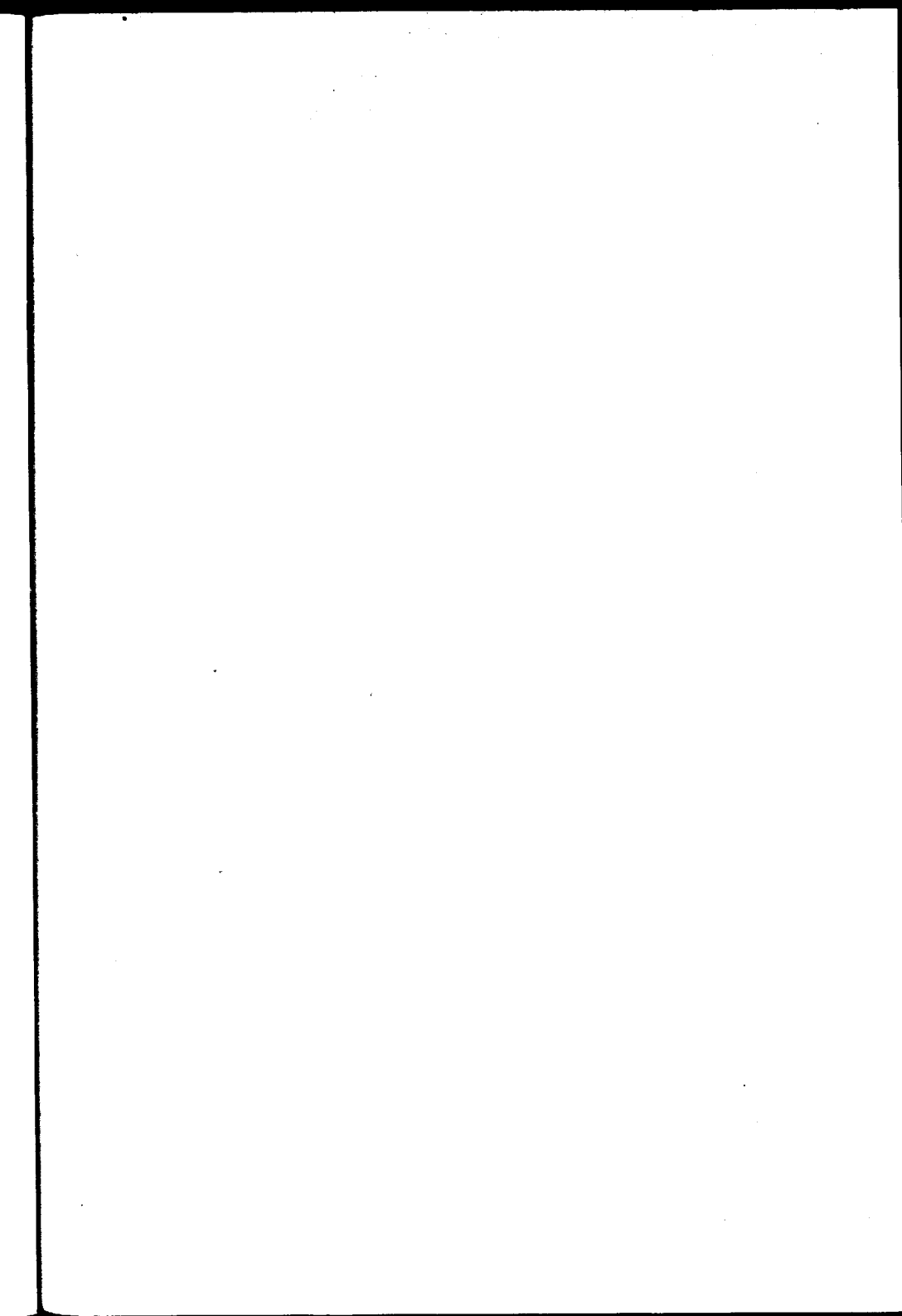
Diese Resultate stehen zum grössten Theil im Einklang mit den jetzt herrschenden Anschauungen über die Entstehung der an Schwefelsäure gebundenen aromatischen Stoffe, doch schliessen sie nicht eine Bildung solcher aromatischer Paarlinge in den normalen Geweben aus.

Die Untersuchungen wurden ausgeführt in der medicinischen Klinik des Herrn Professor Quincke in Kiel.



Strassburg, Buchdruckerei H. L. Kayser.





12328

1498