



Ueber Resorption und Ausscheidung des Guajakols und Kreosots bei Phthisikern.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Facultät zu Königsberg in Pr.

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt und nebst den beigefügten Thesen öffentlich verteidigt

Dienstag den 14. August 1894, Vormittags 10 Uhr

von

Richard Hensel

pract. Arzt.

Opponenten:

Dr. Max Allert, prakt. Arzt.

Fritz Giese, cand. med.



Königsberg in Pr.

Buchdruckerei von R. Leupold.

1894.

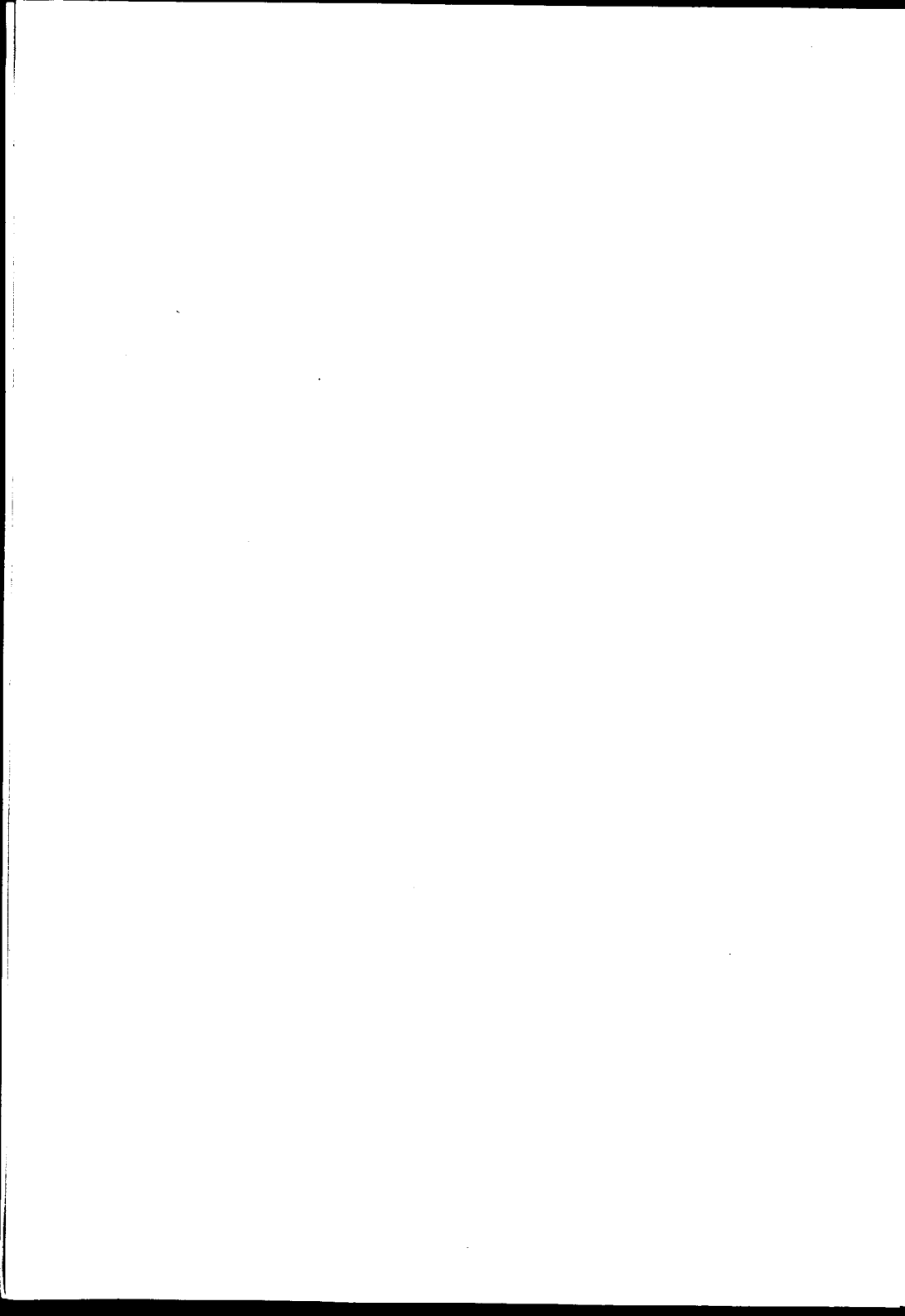


Seinen teuren Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

vom

Verfasser.



In der Behandlung der Tuberkulose, dieser weitverbreiteten, vielgefürchteten Krankheit, welcher ca. 7 % aller Menschen zum Opfer fallen, nimmt unter allen Medikamenten das Kreosot eine dominierende Stellung ein. Obwohl es von vielen in seiner Wirkung angezweifelt wurde, so von Fürbringer,¹⁾ welcher gar keinen Erfolg damit erzielte, von Strümpell,²⁾ welcher ihm jedoch nicht gewisse symptomatische Erfolge (Besserung des Hustens und Auswurfs) abspricht, von vielen andern, wie die immer von neuem auftauchende grosse Zahl von Heilmitteln³⁾ gegen die Tuberkulose beweist, müssen wir doch an seiner Wirksamkeit festhalten, weil Stimmen von grossem Gewicht und in grosser Zahl für dasselbe eingetreten sind und übereinstimmend von den Besserungen, ja Heilungen berichten, die mit Kreosot erzielt worden sind. Sollte es sich hier nur um einen grossartigen Irrtum handeln? Ist nicht vielmehr anzunehmen, dass bei der jetzigen ausgedehnten Anwendung des Kreosots ähnlich wie beim Tuberkulin, das von dem Kampfplatze gegen die Tuberkulose schnell verdrängt wurde, längst die Unbrauchbarkeit des Mittels er-

1) Deutsche mediz. Wochenschrift 1892. S. 1096.

2) Deutsche mediz. Wochenschrift 1888. S. 606. Bericht in der Sitzung vom 27. Februar 1888 des ärztlichen Bezirksvereins Erlangen.

3) Z. B. Aristol von Nadaud empfohlen, ferner Bernsteinsäure, Euphonia, Pyoktanin, Elektrizität. Landerer tritt sehr energisch für die Zimmtsäure ein; noch manches andere Mittel wird von vereinzelt Stimmen gelobt, s. Schmidt's Jahrbücher 1893 und 1894.

kannt sein müsste? Allerdings wird eine monate- bis jahrelange Anwendung des Mittels postuliert, und es dauert längere Zeit, bis ein endgültiges Urteil über seine Wirkung abgegeben werden kann, aber es scheint, als ob das Kreosot seinen Platz in der Therapie der Phthisis behalten, dass es nicht von einem der in jüngster Zeit empfohlenen Medikamente überflügelt werden wird.

Die Art und Weise der Anwendung des Kreosots hat im Laufe der Zeit mannigfache Wandlungen erfahren. Sommerbrodt,¹⁾ der eifrigste Verfechter der Kreosottherapie, der dasselbe seit 1878 in vielen Tausend Fällen angewendet hat, benutzte in der ersten Zeit verhältnismässig kleine Dosen (0,2—0,45 pro die), späterhin stieg er zu immer höheren Dosen, 1—4 g pro die, ja noch weiter. Er ist der Ueberzeugung, dass man mittelst grosser Dosen Kreosot nicht nur initiale, sondern auch lange dauernde und selbst schwere Formen vollkommen und dauernd heilen kann. Weit entfernt davon zu glauben, in jedem Falle durch Kreosot Heilung zu bringen, hat er dennoch gesehen, dass selbst in anscheinend verzweifelter Sachlage dasselbe noch Erfolge und zwar relativ rasche Erfolge aufzuweisen vermag; nach seiner Ansicht ist das Kreosot „gerade in hohen Dosen ein ausgezeichnetes, bis jetzt von keinem andern erreichtes Heilmittel gegen die Lungentuberkulose.

Es ist eigentümlich, dass das Kreosot, welches man nach dem Vorgange von Bouchard²⁾ in Paris und Gimbert in Cannes (1877) seit nunmehr über 25 Jahren methodisch

1) Sommerbrodt. Die Heilung der Tuberkulose durch Kreosot. Dritte Auflage, Breslau 1893. Die Broschüre enthält die verschiedenen seit 1887 erschienenen Aufsätze des Verfassers über die Kreosottherapie.

2) Des résultats obtenus par la créosote vraie dans le traitement de la phthisie pulmonaire. *Bullet. générale de thérapie*, 15. Oktober 1877. — Note sur l'emploi de la créosote vraie de le traitement de la phthisie pulmonaire. *Gaz. hebdomadaire de médecine et de chirurgie*. No. 31, 32, 38, 1877.

in seiner Wirkungsweise gegen Phthisis zu prüfen begonnen hat, schon einmal kurz nach seiner Entdeckung durch Reichenbach, Anfang der Dreissiger Jahre dieses Jahrhunderts, eine Ruhmes-Aera erlebt hat.¹⁾ Damals wurde es vornehmlich seiner blutstillenden und wundenheilenden Wirkung wegen gelobt, die es mit der Aqua Binelli, einem schon vorher benutzten kreosothaltigen Präparat gemeinsam hatte; aber auch schon damals wurde es innerlich zur Behandlung der Phthise verwendet, über deren günstige Beeinflussung hinsichtlich der Fieberbewegung, der Nachtschweisse, der Appetitlosigkeit, der Durchfälle und des Auswurfs, vor allem in Hinsicht einer Hebung des Körpergewichts und des allgemeinen Wohlbefindens zuerst Professor Reich²⁾ in Berlin mit Publikation von Krankengeschichten berichtete. Aehnliche Resultate theilte dann Reichenbach selbst mit, und nach ihm in der Mitte der dreissiger Jahre noch viele andere, die der Lobeserhebungen über das Mittel voll waren.

Aber je höher die Erwartungen gespannt wurden, desto schneller sank das Ansehen des Mittels. Es wurden bald gewichtige Stimmen laut, die sich gegen die Heilkraft des Kreosots gegenüber der Phthise äusserten; zahlreiche Praktiker sahen nicht nur keinen Nutzen, sondern eher schädliche Wirkungen, und schliesslich wurde die Kreosotherapie vollständig aufgegeben, nachdem die therapeutischen Versuche, die die Pariser Akademie unternehmen liess, negativ ausgefallen waren.

Sollte dieser Verlauf ein Fingerzeig sein, dass die jetzt in Höhe befindliche zweite Kreosotbewegung auch dereinst

1) Friedheim. Einige Bemerkungen zur Kenntnis des Kreosots; Berliner klinische Wochenschrift 1833. S. 1142.

2) Reich, Hufelands und Osann's Journal der prakt. Heilkunde; Januar 1834 (nach Friedheim).

zurückgehen wird? Dass wir uns auch dereinst enttäuscht von diesem Mittel abwenden, das schon so vielen angeblich Besserung und Heilung gebracht hat? Es ist nicht zu verkennen, dass die Beurteilung einer medikamentösen Wirkung bei der chronischen Phthise sehr erschwert ist wegen des wechselnden Verlaufs derselben, indem ohne weiteres Zuthun böse und relativ gute Zeiten abwechseln, und das subjektive Befinden des Kranken durchaus kein Maassstab für die Schwere der Erkrankung ist; andererseits auch unsere physikalischen Hilfsmittel zur Erkennung von Veränderungen in den Lungen häufig genug versagen. Dazu kommt, dass mit der ärztlichen Behandlung zugleich meist bessere hygienische Bedingungen und Aufbesserung der Ernährung eintreten, so dass es in vielen Fällen schwer ist zu sagen, welchem von diesen Faktoren die Besserung zu danken war. Sehr bezeichnend ist in dieser Hinsicht ein Fall Albus¹⁾, welcher bei einem 53jährigen Dienstmanne unter drei verschiedenen Behandlungsmethoden, Tuberkulin-Injektion, rein expektatives Verhalten und Kreosot in hohen Dosen jedesmal in 6—8 Wochen erhebliche Besserung, Gewichtszunahme von 10—12 Pfund erzielte.

Von vielen jedoch wird gegenüber der rein diätetischen Behandlung dem Kreosot in der Behandlung der Phthise ein erheblicher Einfluss zugeschrieben.

Unter denen, die dem Beispiele Bouchard's und Gimbert's folgten, sind als die ersten in Deutschland Curschmann²⁾, Pick³⁾ und Fräntzel⁴⁾ zu nennen. Sie alle hatten ebenso wie Bouchard günstige Resultate zu verzeichnen --

1) Albu. Klinische und experimentelle Beiträge zur Kreosotbehandlung der Lungentuberkulose. Berl. klin. Woch. 1892. 51.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1879. No. 29 u. 30.

3) Deutsche Med. Wochenschr. 1883. No. 13 u. 11.

4) Charité-Annalen IV. 1877 u. Verein für innere Medizin, Berlin 1887.

in einer Reihe von Fällen wurde Abnahme der Dämpfung, Verringerung der Rasselgeräusche, in den Anfangsstadien wurden ferner Entfieberung, Herabsetzung von Husten und Auswurf, sowie eine rasche Hebung des Körpergewichts gefunden; selbst bei ganz schweren Kranken konnte Fränzel eine Verminderung von Husten und Auswurf und der Temperaturerhöhung, sowie eine deutliche Hebung des Allgemeinbefindens konstatieren. Eine grosse Zahl von Nachprüfungen wurden ausgeführt, die zu ungefähr gleichem Resultate führten. Man sah das Kreosot jedoch nicht als Specificum an, vielmehr wurde nach dem Vorgange Klemperer's¹⁾ sein günstiger Einfluss auf Appetit und Körpergewicht auf seine Eigenschaft als Stomachicum bezogen, indem es Appetit anregt, die Sekretion des Magens befördert und seine Bewegung verstärkt. Durch eine Kräftigung des Allgemeinbefindens sollte der Körper dem Tuberkelgifte gegenüber widerstandsfähiger werden, die Zellen des Organismus resistenter gegenüber der Einwirkung der Bacillen. Auf dem Umwege einer Kräftigung des Individuums sollte erst eine Besserung des Krankheitsprozesses erzielt werden.

Dem gegenüber betont Sommerbrodt²⁾, dass das Kreosot mehr als ein reines Symptomatikum sei, indem es neben appetitanregenden Eigenschaften zugleich Auswurf und Husten lindert, das abendliche Fieber sowie die nächtlichen Scheweisse beschränkt, auch selbst physikalisch nachweisbare Veränderungen der Lungen zum Schwinden bringt.

Das für Heilzwecke verwandte Kreosot, das aus dem Buchenholztheerkreosot gewonnen wird, zeichnet sich durch die grösste Zuverlässigkeit der Wirkung aus. Es ist eine farblose ölige, das Licht stark brechende Flüssigkeit von

1) Zeitschrift f. klin. Med. Suppl.

2) l. c.

neutraler Reaktion und von eigentümlichem rauchartigen Geruch und brennendem Geschmack, im Sonnenlichte soll es sich kaum bräunen. Mit Alkohol, Aether, Schwefelkohlenstoff in allen Verhältnissen mischbar, löst es sich in H_2O nur im Verhältniss von 1:120, der Siedepunkt liegt bei 200—205°.

Die übrigen Holztheeröle, wie das Fichtenholztheerkreosot, das sog. englische Kreosot, werden zu therapeutischen Zwecken nicht verwandt wegen des grösseren Gehaltes an differenten Substanzen; das Steinkohlentheerkreosot ist von durchaus verschiedener Zusammensetzung¹⁾:

Das Kreosot stellt keine reine chemische Verbindung, sondern ein Gemenge verschiedener Substanzen, und zwar Phenole und ihrer Aether, dar. Gute Kreosotpräparate bestehen fast nur aus Guajakol (ca. 60 % und mehr) und aus Kreosol $C_6H_3(CH_3)OCH_3OH$, daneben finden sich noch Phenol²⁾ C_6H_5OH , Parakresol $C_6H_4(CH_3)OH$, Phlorol $C_6H_3(CH_3)OH$ und die Dimethylaether von Pyrogallol $C_6H_3(OH)_3$, Methyl- und Propylpyrogallol. Die gegen 220° siedende Fraktion des Buchenholzthoerkreosots besteht hauptsächlich aus Kreosol und Phlorol.³⁾

Das Guajakol, der wichtigste Bestandteil des Kreosots, ist zuerst von Deville aus Guajakharz dargestellt, aus Kreosot von Gorup-Besanez isoliert worden, entsteht durch Erhitzen von Pyrocatechin mit Kalihydrat und methylschwefelsaurem Kali auf 180°. Es ist der Monomethylester des Brenzcatechins $\text{--- } C_6H_4 \begin{matrix} OCH_3 \\ OH \end{matrix}$; es ist eine farblose, bei 200° siedende Flüssigkeit vom spec. Gewicht 1,117.

1) Mayet, Bulletin de Therapie XCIII. p. 530. Dec. 30. 1877.

2) Richter, Handbuch der organischen Chemie.

3) Die einzelnen Componenten des Kreosots sind in ihrer Wirksamkeit von Main geprüft worden; Main, Etude comparative sur la créosote et ses Eléments. Bullet. de therapie mars 15 p. 205.

Ebenso wie Kreosot ist es schwer löslich in H_2O , leicht löslich dagegen in Alkohol, Aether und Essigsäure.

Auf die Reaktionen des Guajakols gehe ich hier nicht ein.

In der Meinung nun, dass das Guajakol als der Hauptbestandteil des Kreosots auch der Träger der günstigen Wirkungen desselben sei, fing man an, dasselbe einer Prüfung bei der Behandlung der Phthise zu unterziehen. Daraufhin gerichtete Versuche Schüllers¹⁾, Sahlis²⁾ und Horners³⁾ hatten den gewünschten Erfolg. Nach vielen darauf folgenden Veröffentlichungen müssen wir dem Guajakol denselben Platz in der Tuberkulosebehandlung anweisen wie dem Kreosot.

Ueber die Art und Weise der Wirkung beider Mittel bestehen verschiedene Auffassungen. Während die einen wie oben erwähnt, die Erfolge lediglich der appetitanregenden, magenstärkenden Eigenschaft des Kreosots zuschreiben, betrachten andere die Wirkung als eine allgemeine, wofür auch die günstigen Erfolge nach hypodermatischen Injektionen⁴⁾ von Kreosot und Guajakol

1) Schüller, Eine neue Behandlungsmethode der Tuberkulose 1891. Wiesbaden. J. F. Bergmann. — Deutsche Med. Wochenschrift. 1893. No. 49 u. Berliner klin. Wochenschrift. 1892. No. 1.

2) Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte. No. 20. 1887. — Revue générale de clinique et thérapeutique 19. Mai 1887.

3) Prager mediz. Wochenschrift. 1888. No. 17 p. 149.

4) Schetelig, Deutsch. med. Zt. 1889. No. 16 u. 62. — Meissen, Guajakol bei Phthise. Therap. Monatshefte, Sept. 1889. — Polyak, Ueber den Wert der Kreosot- und Guajakolinhalationen bei Phthisikern. „Orooss Hetilap“ (ungarisch) 1889, No. 40. Therapeut. Monatshefte, Dez. 1889. — Diamantberger, La créosote et le guajacol dans le traitement de la tuberculose. Gaz. des hopitaux 1890. No. 133. S. 1230, 1317, 1339. — Weill, 2. franz. Congr. zum Studium d. Tuberkulose. — Burlureaux, des effets généraux de la créosote à haute dose. Gaz. hebdomadaire 1891, 24. Juli. S. 281 und Bulet. de la française de dermat. Mars 1891, p. 106 u. 149. Ibid. April 1891. Annales de dermatolog. etc. 1891, p. 218. — Robertson, Treatment of consumption by the hypo-

sprechen. Nach der gebräuchlichen Annahme liegt die Bedeutung des Kreosots nicht in einer direkten Beeinflussung des Causalmoments, nicht in einer vernichtenden Wirkung auf die Tuberkelbacillen, da eine antiseptische Wirkung des Kreosots auf die kranke Lunge bei der Verdünnung, in welcher es im Körper bei innerer Darreichung der früher üblichen geringen Dosen cirkuliert, nicht gut möglich ist, sondern in einer Beeinflussung der lebenden Gewebe, welche befähigt werden dem Vordringen der Tuberkelbacillen grösseren Widerstand zu leisten. — Seiffert und Hoelscher¹⁾ sprechen die Ansicht aus, dass das Mittel die Gewebe derart alteriert, dass die Ptomainbildung seitens der Bacillen verhindert wird. Sie meinen, dass Fieber und Schweisse von leicht zersetzlichen Eiweisskörpern erzeugt werden; mit Hilfe nun des in diesen Eiweisskörpern enthaltenen Schwefels soll sich das Guajakol bei seinem Eintritt in das Blut zu ätherschwefelsauren Salzen binden und auf diese Weise ihre Wirkung paralyisiren. Andererseits wieder ist auch eine antiseptische Wirkung des Kreosots denkbar, wenn nach Sommerbrodts Vorschrift grosse Mengen des Mittels in den Körper eingeführt werden. Nach Guttmanns²⁾ Untersuchungen ist ein Kreosotgehalt des Nährbodens von 1:4000 nötig, um die Entwicklung der Tuberkelbacillen zu hemmen; da das Blut — bei einem Körper-

dermic administration of guajacol and jodoform. Brit. med. journal 1891. 14. Nov. S. 1040. — Picot, Sémin. med. 4. März 1890. 1891. p. 77. Bullet. de l'Académie No. 9, 1891, dazu noch zahlreiche andere, namentlich Franzosen. Die meisten finden sich bei Rubinstein, Historisches und Kritisches über Guajakolbehandlung der Tuberkulose in „Der ärztliche Praktiker“ 1893. No. 51 u. 52.

1) Berl. klin. Wochenschrift 1891. No. 51. 1892. No. 3.

2) D. med. Woch. 1889. No. 263. Ref.: Ueber antiseptische Wirkung des Kreosots in der Zeitschrift für klin. Med. Bd. VIII. Heft 5.

gewicht von 60 kg — 4,8 kg (7—8 % des Körpergewichts¹⁾ beträgt, so erfordert es, um Kreosot in demselben Verhältnis zu enthalten, etwa 1 g in ständiger Cirkulation. Es ist nicht undenkbar, dass mit hierauf die überraschend günstigen Erfolge der Sommerbrodt'schen Behandlungsweise beruhen.

Der Rezeptformeln, nach denen das Kreosot angewandt wird, sind viele empfohlen worden. Am meisten verwendet ist die Bouchard-Fränzelsche Vorschrift:

Kreosot 13,5

Tinct. Gent. 30,0.

Spir. vini rect. 250.

Vin. xerens (s. Malag.) q. s. ad colatoram 1000

M. D. S. 1—3 mal täglich einen Esslöffel
in einem Weinglase Wasser;



ferner die Hopmann'sche Mischung (Kreosot 1,0, Tinct. Gent. 2,0), M. D. S. 3×3 bis 3×30 und mehr Tropfen, das Rosenthalsche kohlensaure Kreosotwasser, das in je $\frac{1}{6}$ Liter 0,1—0,2 Kreosot mit 5,0 g Cognak enthielt, wovon er täglich bis zur Dosis von 0,8 g trinken liess. Unter anderen beliebten Ordinationen steht die Verbindung des Kreosots mit Leberthran obenan: in der hiesigen Klinik des Herrn Prof. Lichtheim wird meist von folgender Mischung dreimal täglich bis zu 50 Tropfen gegeben: Kreosot 50,0, Glycerin 100,0, Spirit. 20. Auch die Darreichung des Kreosots in einer Lösung von Alkohol, Glycerin und Wasser zu gleichen Teilen wird von den Patienten gut vertragen. Sommerbrodt verordnet das Kreosot in Gelatine kapseln zu 0,05, neuerdings zu 0,1 Kreosot

1) Hermann, Lehrbuch der Physiologie.

mit 0,2 Tolubalsam; dieselben werden von solchen, denen Geschmack und Geruch des Mittels Beschwerden macht, gern genommen; ebenso erfreuen sich die Kreosotpillen einer weiten Verbreitung.

Bei der Darreichung von Kreosot resp. Guajakol hat man ein Mittel auszuwählen, das in hoher Dosis ohne Beschwerden zu verursachen gegeben werden kann. Nach hohen Dosen von Kreosot aber wie Guajakol, das nach Sahli folgendermaassen dargereicht wird:

Guajakol 1,0—2,0.

Aq. dest. 180.

Spirit. vin. 20.

M. D. S. 2—3 mal täglich 1 Thee- bis Esslöffel in einem Weinglase Wasser

treten manchmal unangenehme Reizwirkungen auf den Darmkanal auf, so dass infolgedessen zum Schaden des Patienten die Kur unterbrochen werden muss. Um diesem Uebelstande abzuhelpen, hat man nach Verbindungen gesucht, aus denen erst allmählich im Verdauungstraktus Guajakol resp. Kreosot abgespalten wird, so dass eine Reizwirkung dieser Mittel nicht zu Stande kommen kann. Zuerst wurde das Benzosol, das nach dem Typus der Salole gebaute Benzoylguajakol = $C_6H_4 \begin{matrix} OCH_3 \\ C_6H_5 \end{matrix} COOH$ angewendet; während Sahli von demselben keine günstige Wirkung sah, trotzdem die Spaltung in Guajakol und Benzoesäure thatsächlich erfolgt¹⁾, sind von anderen —

1) Hiedurch wurde er bewogen, die günstige Wirkung des Guajakols bei Phthise lediglich als Wirkung auf den Magen zu erklären. — Sahli, Ueber das benzoesaure Guajakol und über die Ursachen der günstigen therapeut. Wirkung der Kreosot- und Guajakolpräparate u. s. w. Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte 1890. No. 16.

Walzer¹⁾ und Hughes²⁾ — die gleichen günstigen Resultate berichtet worden wie von reinem Guajakol.

Sehr gerühmt wurde sodann das kohlensaure Guajakol³⁾
 $\text{CO} \begin{matrix} \text{OC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3 \\ \text{OC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3 \end{matrix}$, welches bei Gesunden im Darne und nicht im Magen, wohl aber im Magen von Phthisikern in Guajakol und Kohlensäure gespalten wird. Es ist ein festes, in H_2O nicht lösliches geruch- und geschmackloses Pulver, das Hunden bis zu einer Dosis von 75,0 g verabreicht worden ist, ohne Intoxikations-Erscheinungen zu machen. Bei Phthisikern soll es bis 6,0 g pro die allmählich steigend gegeben werden. Es wird nach vielfacher Bestätigung ausgezeichnet vertragen.

Während das Guajacolum carbonicum eine reine chemische Verbindung darstellt, ist auch ein Kreosotcarbonat hergestellt worden, welches selbstverständlich wie das Kreosot selbst ein Gemenge verschiedener Kohlen säureäther darstellt. Nach dem Bericht von Chaumier⁴⁾ kann das Kreosotcarbonat in ausserordentlich hoher Dosis gegeben werden, ohne Beschwerden zu verursachen. Dasselbe ist flüssig, von syrupähnlicher Beschaffenheit, je nach der Temperatur mehr oder weniger dicht; im Winter muss es vor dem Umgiessen erwärmt werden. Sein Kreosotgehalt soll bis 94% betragen.

Einem andern Aether des Kreosots, dem Oleo-Kreosot, einer Verbindung von Kreosot und Oelsäure, werden von Prévost⁵⁾ dieselben Vorteile zugeschrieben.

1) D. med. Wochenschr. 1891. S. 1233.

2) D. med. Wochenschr. 1891. No. 53. S. 1435.

3) Seiffert u. Hölcher. l. c.

4) Deutsch. med. Wochenschr. 1893. S. 587. Ueber die intensive Behandlung der Tuberkulose und insbesondere der Lungenschwindsucht durch das kohlensaure Buchenholztheerkreosot.

5) Etude pharmacologique sur la créosote en combinaison oléique.

bestanden, (schon nach Einspritzung eines Gramms einer Guajakol-Jodoformmischung 150/20 in tuberkulöse Gelenke); in einem Falle nach Einspritzung mehrerer Pravaz'scher Spritzen der genannten Mischung sogar Exitus unter intensiver Cyanose, Herzschwäche und tiefem Sopor. Zuletzt ist von Wyss¹⁾ ein Fall von Guajakolvergiftung veröffentlicht worden.

Nach den bisherigen Erfahrungen scheint es, als ob gerade die Aether des Guajakols und Kreosots, namentlich die kohlen-sauren wie die öls-äuren Aether in besonders hoher Dosis aufgenommen werden können ohne Vergiftungs-erscheinungen zu verursachen, so dass die Frage aufgeworfen werden kann, ob von dem eingenommenen Medikament nicht unverhältnismässig viel unresorbiert und ohne zur Wirkung zu gelangen, den Darmkanal passiert. Im Hinblick hierauf ist es von Bedeutung zu wissen, welche Quantität des eingeführten Guajakols resp. Kreosots in den Kreislauf übergeht und verbraucht wird; überhaupt verdient die Frage ein gewisses Interesse, ob die Resorption im Verhältnis der eingegebenen Dosis steigt, und ob sich in dieser Hinsicht die verschiedenen Darreichungsformen und Präparate gleichmässig verhalten.

Die folgenden im hiesigen medicin-chemischen Institut ausgeführten Untersuchungen sollen nun einesteils ein Bild über die Resorption des Kreosots geben, andererseits vielleicht Auskunft darüber erteilen, ob eines der untersuchten Präparate weniger gut resorbiert wird, also weniger zur Darreichung geeignet ist als das andere.

Ein Maassstab aber für die Resorption eines Mittels ist die Menge der im Urin auftretenden Umwandlungs-

1) D. med. Wochenschrift. 13. 14. 1893.

produkte desselben, sofern bekannt ist, dass eine Ausscheidung auf anderem Wege als durch die Nieren nicht oder nur in verschwindendem Maasse erfolgt. Da dieses für das Guajakol und Kreosot gilt, so lautet das Thema für die folgenden Untersuchungen: Quantitative Bestimmung der im Urin auftretenden, bei Darreichung von Kreosot und Guajakol entstehenden Verbindungen

- a) bei einer verschiedenen Dosirung eines und desselben Mittels,
- b) bei Darreichung verschiedener Kreosot- resp Guajakolpräparate.

Zunächst einige Bemerkungen über:

Die Ausscheidung des Guajakols resp. Kreosots im Urin.¹⁾

Das Guajakol gehört, wie oben ausgeführt, zur aromatischen Reihe, und zwar ist es das Monomethylierte Ortho-Dioxyphenol-Monomethyläther des Pyrokatechins. Die aromatischen Verbindungen gehen nun, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen, in der Regel nach vorausgegangener teilweiser Oxydation oder nach einer Synthese mit andern Stoffen als aromatische Verbindungen in den Harn über. Ob der Benzolkern selbst im Körper zerstörbar ist, hat man noch nicht ganz sicher entscheiden können, für gewisse Fälle jedoch ist eine solche Zerstörung sehr wahrscheinlich gemacht. Im Allgemeinen aber ist festzuhalten, dass der Benzolkern der eingeführten aromatischen Verbindung nach Resorption derselben unverändert in die Excrete übergeht. Dieser grossen Beständigkeit nun des

1) Für die folgende Darstellung sind das Lehrbuch der physiolog. Chemie von Hammarsten; Drechsel, Chemie der Absonderungen und der Gewebe in Hermanns Handbuch der Physiologie, Bd. V. und ferner Vogel u. Neubauer-Huppert, Harn-Analyse, verwendet worden.

Benzolkerns, der nur in wenigen Verbindungen und in geringer Qualität als normaler Harnbestandteil vorhanden ist, während er in der Mehrzahl nach Einführung gewisser, dem Organismus fremder Substanzen in den allgemeinen Kreislauf und damit in das Getriebe des Stoffwechsels auftritt, steht die Verbrennung des Eiweisses, der Fette und Kohlehydrate gegenüber, die nebst Sauerstoff und anorganischen Salzen das Hauptmaterial für den Stoffwechsel bilden. Die Endprodukte dieser sind $C O_2$, $H_2 O$ und NH_3 , deren Bildung aber nicht auf einmal, sondern durch eine Reihe grösstenteils vollkommen unbekannter Prozesse erfolgt, bei denen die Produkte des vorhergehenden unmittelbar als Ausgangsmaterial für die folgenden dienen. Die Beziehung dieser Umwandlungsprodukte zu den in den Körper eingeführten aromatischen Verbindungen ist von hohem Interesse. Während nämlich die intermediär entstehenden Produkte für gewöhnlich eine ganz ephemere Existenz haben, so dass man sie unter gewöhnlichen Umständen nicht zu fassen vermag, bemächtigen sich die eingeführten aromatischen Verbindungen des einen oder andern Zwischenprodukts des Stoffwechsels und entziehen dasselbe seinem gewöhnlichen Schicksale, indem sie sich mit demselben zu einer Verbindung vereinigen, welche gegenüber den Reagentien des Organismus genügend widerstandsfähig ist, um entweder ganz oder doch wenigstens teilweise unverändert aus demselben ausgeschieden werden zu können.

Bei der Zerlegung des Eiweisses wird z. B. Glycin gebildet, welches gewöhnlich unter Bildung von Harnstoff in den Urin übergeht; nur ein Teil des gebildeten Glycins wird diesem Schicksale entzogen, indem es an gleichzeitig bei der Zerlegung des Eiweisses gebildete Benzoesäure gebunden wird und mit dieser gepaart als Hippursäure in den Harn tritt; bei Einführung von Benzoesäure in den Organismus vermehrt sich entsprechend die Menge der

Hippursäure und das Glycin kann auf diese Weise vollständig erhalten bleiben.

Das geschilderte Verhalten gilt zumeist für aromatische Körper und kommt nur wenigen der festen Reihe zu, z. B. den Chloral, welches mit Glykuronsäure eine gepaarte Säure bildet. Im allgemeinen fallen sie einer vollständigen Verbrennung anheim.

Ausser Paarungen mit Glycocoll kommen Paarungen der aromatischen Verbindungen mit Schwefelsäure, Glykuronsäure und Merkaptursäure vor. Als Aetherschwefelsäure werden, wie Baumann, Herter u. a.¹⁾ gezeigt haben, die Phenole, wie überhaupt die hydroxylierten Kohlenwasserstoffe der aromatischen Reihe, zu denen das Brenzkatechin und sein Abkömmling, das Guajakol, gehören, ausgeschieden.

Die gepaarten Schwefelsäuren finden sich normaler Weise in jedem Harn²⁾. Man bezeichnet die in diesen Verbindungen enthaltene H_2SO_4 als B-Schwefelsäure im Gegensatz zu der an Salze gebundenen Sulfat- resp. A-Schwefelsäure. Die normaler Weise im Harn vorkommenden Aetherschwefelsäuren sind die Phenol-, Indoxyl- und Skatoxylschwefelsäure, welche entweder bei der Darmfäulnis aus Eiweisskörpern entstehen oder Benzolderivaten der Pflanzennahrung entstammen. In den Körper eingeführte Phenole verursachen eine Vermehrung der Aetherschwefelsäure auf Kosten der Sulfatschwefelsäure. Reicht die verfügbare H_2SO_4 zur Bindung des Phenols nicht aus, so bildet der Ueberschuss Phenolglykuronsäure. Im Harn kommt dann neben viel phenolartiger Substanz relativ wenig Aetherschwefelsäure vor.

1) cf. Hammarsten.

2) Baumann, Arch. f. d. ges. Physiologie. XIII. S. 285.

Das Guajakol tritt nun in den Harn als Guajakol-schwefelsäure $C_7 H_8 SO_5 = CH_3 OC_6 H_3 OH SO_3 H$. Auch hier giebt ein Ueberschuss des eingeführten Guajakols eine links drehende Substanz, was zu der allerdings nicht völlig sicheren Annahme geführt hat, dass es sich um eine gepaarte Glykuronsäure handelt.¹⁾

An Gesamtschwefelsäure finden sich im Mittel für 24 Stunden beim Erwachsenen bei gemischter Kost 2 bis 3 g Schwefelsäure; sie steigt und fällt mit der Menge der im Körper umgesetzten Eiweisssubstanz. Die im Harn erscheinende Schwefelsäure ist geradezu als Ausdruck für die Grösse des Eiweissverbrauches zu betrachten. Die Grösse der Ausscheidung ist von mannigfachen Umständen abhängig: einmal wird sie vermehrt durch Einführung von $H_2 SO_4$, Sulfaten und oxydablen Schwefelverbindungen in den Organismus, ferner vermehrt durch Fleischgenuss, indem das S der Proteïnsubstanzen während der Verdauung abgetrennt, im Blute oxydiert und sodann als $H_2 SO_4$ ausgeschieden wird, vermindert dagegen durch Hungern, während dabei der neutrale Schwefel, d. h. derjenige, der nicht vollständig oxydiert als organische schwefelhaltige Substanz ausgeschieden wird, erheblich vermehrt ist. Auch das Fieber hat einen Einfluss auf die absolute Schwefelsäuremenge; dieselbe ist annähernd parallel der ebenfalls gesteigerten Stickstoffausscheidung vermehrt; zu beachten ist dabei, dass beim Fieber häufig nicht eine absolute Vermehrung der $H_2 SO_4$ eintritt; wohl aber ist sie vermehrt im Hinblick auf die Diät, bei welcher ein Gesunder oder Genesender erheblich geringere Mengen ausscheidet.

Die B-Schwefelsäure macht beim Menschen etwa 0,1 der Gesamtschwefelsäure aus; ihre Menge ist erheblichen

1) E. Kälz: Centralblatt für die med. Wissensch. 1881. 337. Pfügers Archiv 30. 118.

Schwankungen unterworfen und ist in hohem Grade abhängig von der Art der Nahrung und der Stärke der Darmfäulnis. Im Fieberharn zeigt sich das Verhältnis der gepaarten zur gesamten Schwefelsäure ebenfalls sehr inkonstant, wechselnd von 0,031 bis 0,159 zu 1.

Bei der Zufuhr von solchen Stoffen die sich mit Schwefelsäure paaren, wächst die B-Schwefelsäure derart, dass die Sulfatschwefelsäure bis auf Spuren verschwinden kann.

Die Vermehrung der im Urin enthaltenen gepaarten H_2SO_4 nach Einführung von Guajakol in den Körper giebt nun ein sicheres Mittel, sich von der Resorption dieses Medikaments zu überzeugen. Die Differenz gegenüber der normal im Urin vorhandenen Aetherschwefelsäure soll bis zu gewissen Dosen der genaue Ausdruck der in den Körperkreislauf aufgenommenen Menge des Medikaments sein. Eine Einschränkung erfährt dieser Satz allerdings dadurch, dass ein verschwindender Teil des aufgenommenen Guajakols resp. Kreosots durch die Atemluft ausgeschieden wird. Die Patienten verspüren nämlich nach Darreichung des Mittels, innerlicher wie subkutaner, bald einen deutlichen Kreosotgeschmack im Munde, und es wird allgemein berichtet, dass der Atem der kreosotisierten Patienten nach Kreosot rieche. Auch in den Sputis sind Spuren Kreosot nachgewiesen worden, die natürlich für die Heilwirkungen bei Lungentuberkulose nicht verantwortlich gemacht werden können.¹⁾ Jedenfalls wird nur eine äusserst geringe Menge auf diesem Wege ausgeschieden, von welcher wir recht wohl absehen können.

Bei höheren Dosen erst, heisst es, wenn die im Harn vorhandene H_2SO_4 zur Bindung des Guajakols nicht mehr

1) Imbert, Nouvelles notes sur l'élimination de la créosote par les urines. *Bullet. de Therap.* 1891. Juin 15. p. 591.

ausreicht, müssen anderweitige Verbindungen desselben berücksichtigt werden, die Guajakolglykurensäure.

Der Urin nimmt nach Darreichung von Guajakol und Kreosot häufig eine dunkle Farbe an, die sich meist schon beim Entleeren des Urins findet, in andern Fällen erst bei Zersetzung des Urins eintritt. Während in dem letzteren Falle eine Spaltung von Kreosotverbindungen vor sich geht, handelt es sich im ersteren um die Ausscheidung einer ungepaarten aromatischen Verbindung durch den Urin, wahrscheinlich Brenzcatechin, auf dessen Anwesenheit auch die schwarze Farbe im Carbolurin zu beziehen ist. Ob freies Kreosot im Urin erscheint, ist zweifelhaft; doch giebt Chaumier an, er habe nach Darreichung von Kreosotcarbonat einen deutlichen Kreosotgeruch an dem dunkelgefärbten Urin wahrnehmen können.

Untersuchungen über den Verbleib des Guajakol im Urin sind zunächst von Marfori¹⁾ angestellt worden, welcher im Urin das Vorhandensein der Guajakolschwefelsäure konstatierte. Eingehendere Untersuchungen wurden sodann von Grasset,²⁾ Imbert,³⁾ Saillet,⁴⁾ Main und Gaillard⁵⁾ angestellt. Sie wiesen unter Anwendung verschiedener Methoden mit Sicherheit den Uebergang des Kreosots in den

1) l. c.

2) Grasset und Imbert, Note sur l'élimination de la créosote par les urines après les injections hypodermatiques d'huile créosoté. Bull. de therap. Mars 30. p. 360. 1892.

3) Imbert, Nouvelles notes sur l'élimination de la créosote par le urines. Ibid. Juin 15. p. 591. Sept. 15. p. 229. Montpell. méd. No. 40. p. 783. Derselbe: Sur la recherche de la créosote dans les urines. Bull. de thérapie Juin 30. p. 551.

4) Saillet, Rechercher au sujet de l'élimination de la créosote par les urines. Mars 30 ibid. p. 366. — Saillet, Nouvelles recherches au sujet de l'élimination de la créosote par les urines et nouveau mode de traitement créosoté. Ibid. Août. p. 116.

5) Main et Gaillard, Etudes sur l'élimination de la créosote par les urines. Ibid. May 30. p. 447.

Citirt nach den Jahresberichten von Virchow-Hirsch 1892. p. 396.

Urin nach. Ueber ihre Methoden habe ich mich leider nicht informieren können, da mir die betreffenden Aufsätze nicht zur Verfügung standen. Ausser der Aetherschwefelsäure sollte nach Saillet noch etwa $\frac{1}{14}$ unverbunden im Harn auftreten. Die grösste Menge des eingeführten Kreosots wird in den 12 ersten Stunden eliminiert. Die quantitative Bestimmung des Kreosots im Harn gab wahrscheinlich infolge der verschiedenen Methoden, oder nach der Dosis oder Individualität sehr abweichende Resultate, so dass bei interner Anwendung Saillet in den folgenden 9 Stunden $\frac{2}{3}$, Imbert nur $\frac{1}{3}$ der eingeführten Menge wieder fand. Bei ganz kleinen Dosen (0,1) erhielt auch Saillet nur $\frac{1}{3}$, wie es Imbert bei grossen Dosen (1,0—2,0) that, so dass es schien, als ob sie nur teilweise resorbiert werden. Bei subkutaner Injektion fand Imbert von 3,0 g Kreosot 0,9 in den 4 ersten Stunden, 0,91 in den folgenden 4, 0,16 in der Zeit von 8 bis 12 Stunden nach der Einspritzung, in den darauf folgenden 4 Stunden 0,05, und noch nach 28 Stunden fanden sich Spuren von Kreosot; bei Subkutaninjektion von 2,0 konnte noch nach 36 Stunden Kreosot im Urin nachgewiesen werden.

Vom Mastdarm aus erfolgt nach den genannten Autoren die Resorption und dementsprechend Elimination sehr rasch, so dass schon in 12 Stunden fast die ganze Kreosotmenge eliminiert wird, ohne dass dabei angeblich die Dosis modifizierend wirkt.

Auch bei Einreibungen alkoholischer Kreosotlösungen in die Haut ist von Saillet der Uebergang des Kreosots in den Harn nachgewiesen worden. Die Menge soll abhängen von der Dauer und Energie der Anwendung, und parallel gehen mit der angewandten Menge; nach Einreibung auf den Rumpf ist sie doppelt so stark als nach Einreibung in die Extremitäten; Zusatz von $\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ % Ammoniak soll die Elimination erheblich steigern. — Neuerdings ist

auch bei Finreibungen von Kreosot-Vasogen¹⁾, einem Mittel, welchem gerade eine leichte Resorbierbarkeit nachgerühmt wird, ein Uebertritt des Kreosots in den Urin nachgewiesen worden.

Seifert und Hölscher wiesen das Guajakol im Harn nach Eingabe von Guajacol carbonicum nach. Auch bei Darreichung der verschiedenen anderen Guajakol- resp. Kreosotäther wurde der Uebergang des Guajakols resp. Kreosots in den Urin nachgewiesen.

Bei Darreichung von 3 mal täglich 0,5 Guajakol innerlich bestimmte Dronke²⁾ die Stoffwechselprodukte im Urin an vier verschiedenen Tagen. Die Werte, die er für die Schwefelsäuren fand, sind folgende.

	Datum	Schwefelsäure			Verhältnis der Gepaarten zur Sulfatschwefelsäure
		Gesamt	Gepaart	Sulfat	
Dosis 1,5 pro die	1) 28.7—29.7	2,94	1,38	1,46	1 : 1,0
	2) 30.7—31.7	2,64	1,39	1,46	1 : 1,0
	3) 4.8—5.8	3,27	1,67	1,00	1 : 0,6
	4) 6.8—7.8	4,10	1,63	1,29	1 : 0,7
in 4 Tagen		12,95	6,07	5,21	
Durchschnitt		3,24	1,52	1,55	1 : 1

Rechnet man hierbei die Aetherschwefelsäure normal als $\frac{1}{10}$ der Gesamtschwefelsäure, so folgt aus obiger Tabelle eine durchschnittliche Zunahme der gepaarten Schwefelsäure um 1,20 g. In der Guajakolschwefelsäure entsprechen nun 124 Teile Guajakol 98 Teilen H_2SO_4 oder 1 g H_2SO_4 bindet 1,26 g Guajakol unter H_2O Austritt zu Guajakolschwefelsäure. Der Zuwachs der Aetherschwefelsäure entspricht in Dronkes Fall einem Guajakolgehalt von 1,51 g, also genau der im Laufe des Tages eingegebenen Dosis.

1) Dahmen, Pharmazeut. Zeitung No. 366. 1893.

2) F. Dronke, Ueber die Anwendung des Guajakols bei Lungenschwindsucht. Berl. Klin. 91.

Zu meinen Untersuchungen benutzte ich teils Patienten der hiesigen inneren Klinik, teils des städtischen Krankenhauses, deren Direktoren, Herrn Prof. Lichtheim und Herrn Prof. Meschede ich für die gütige Ueberlassung der Fälle an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Ich ging folgendermaassen vor:

1. Ich bestimmte in einer Reihe von aufeinanderfolgenden Tagen die Menge der ausgeschiedenen Schwefelsäuren, und zwar bei vollständig gleichbleibender Dosis des betreffenden Medikamentes und nachdem ich schon mehrere Tage vorher die gleiche Dosis des Mittels hatte nehmen lassen. Hierdurch erzielte ich zunächst ein gewisses Gleichgewicht zwischen Einnahme und Ausgabe; d. h. die innerhalb 24 Stunden gefundenen Werte für die Guajakol-schwefelsäure mussten genau der innerhalb 24 Stunden eingeführten Guajakolmenge entsprechen, indem der erst nach 24 Stunden eliminierte Anteil von dem Vortage des Versuchstages auf diesen übertragen wurde. Auf diese Weise wurde es überflüssig, auch nach Aufhören der Darreichung eines Mittels die Schwefelsäuren im Urin zu bestimmen.

2. Bei der grössten Zahl der erwähnten Bestimmungen suchte ich zugleich direkt den Guajakolgehalt des Urins zu bestimmen

a) um mich zu überzeugen, dass eine Steigerung der Aetherschwefelsäure thatsächlich einer Steigerung des ausgeschiedenen Guajakols parallel gehe,

b) um in den Fällen, wo die im Harn befindliche H_2SO_4 zur Bindung des eingeführten Guajakols ersichtlich nicht ausreichte, ein richtiges Maass für die Guajakolelimination zu besitzen,

3. untersuchte ich bei einem Patienten das Verhalten des Urins bei allmählich gesteigerter Dosis von Guajakol. Dadurch, dass ich das Medikament in Zwischenräumen von

4—6 Tagen darreichen liess, konnte ich die der jedesmaligen Dosis entsprechende ausgeschiedene Menge für sich untersuchen und genau den der jedesmaligen Darreichung entsprechenden Guajakolgehalt des Harns bestimmen.

Für eine praktische Verwertung der unter 1. angeführten Versuche hinsichtlich der Frage, ob ein Medikament in grösserem Maassstabe ausgeschieden wird als der andere, sind die Vorbedingungen leider nicht vollständig glücklich gewählt. Einmal wäre hierfür erforderlich gewesen, an völlig gleichartigem Material zu arbeiten. In dieser Hinsicht weisen meine Patienten grosse Verschiedenheiten auf. Sie sind meist Phthisiker in späteren Stadien, die meisten mehr oder weniger fiebernd, einzelne sogar in den letzten Tagen vor dem Tode. Das in der Klinik und im Krankenhaus befindliche Material von Phthisikern zeichnet sich gerade durch die Schwere der Erkrankung aus; es ist mir aber leider nicht möglich gewesen, frischere Fälle zur Untersuchung zu erhalten, da ich von einer Benutzung poliklinischen Materials wegen der erschwerten Kontrolle und der bei dem freien Umhergehen des Patienten resultierenden Schwierigkeit des Urinsammelns absah.

Ein zweiter Mangel besteht darin, dass ich nicht überall die gleiche Dosis der von mir gewählten Medikamente dargereicht habe. Die einzelnen Resultate hätten auf diese Weise leichter mit einander verglichen werden können, während jetzt erst die Verhältnisse des eingegebenen und ausgeschiedenen Guajakols resp. Kreosots zum Vergleich benutzt werden können.

Ich benutzte zur Darreichung bei 8 verschiedenen Patienten

1. Einmal die in der hiesigen Klinik gebräuchliche Mischung von Kreosot-Glycerin (in zwei Fällen). In beiden Fällen wurden von einer Lösung Kreosot 50, Glycerin 100,0 Spirit. 20,0 g dreimal täglich 30 Tropfen gegeben. Nach einer

grösseren Zahl von Wägungen entsprechen dieselben einer Tages-Dosis von 0,84 Kreosot.

2. In einem Falle wurden 15 Kreosotpillen à 0,05 g gegeben, entsprechend einer Tagesdosis von 0,75 Kreosot.

3. In einem Falle 15 Sommerbrodtsche Kapseln à 0,05 Kreosot, ebenfalls entsprechend einer Tagesdosis von 0,75 Kreosot.

4. In drei Fällen wurde Kreosot-Vasogen angewandt, und zwar zweimal per os, einmal zu dreimal täglich 40 Tropfen = 0,5, ein zweites Mal zu dreimal täglich 50 Tropfen = 0,63 Kreosot, im dritten Falle wurde es als Clyisma dargereicht ebenfalls dreimal täglich 50 Tropfen.

5. In zwei Fällen wurde Kreosotum carbonicum und zwar dreimal täglich ein Theelöffel (5,0) dargereicht. Die Tagesdosis entspricht etwa einem Kreosotgehalt von 15 g (das Kreosotcarbonat enthält etwa 94 % Kreosot).

6. In zwei Fällen wurde Guajacolum purum in folgender Weise gegeben.

Eine Mischung Guajakol 2,0
Spirit. 10,0
Aq. ad 200

wurde auf vier Tage verteilt, so dass die Tagesdosis 0,5 g betrug.

7. Wurde in drei Fällen Guajakol. carb. gegeben, in dem einen Falle am ersten Versuchstage 3, sodann 4 g pro die, in den beiden andern Fällen täglich 4 g. Die Dosis entspricht einem Guajakolgehalt von etwa 3,8 g.

Wie aus obigen Ausführungen erhellt, ist der Zustand des Patienten sicherlich für die Ausscheidung der Schwefelsäure überhaupt und dann auch für die Resorption eines in den Verdauungskanal gebrachten Mittels nicht ohne Bedeutung. Es ist hier daran zu erinnern, dass das Verhältnis der Aetherschwefelsäure zur Gesamtschwefelsäure im Fieberharn ein besonders inkonstantes ist, und dass durch

bestehende Diarrhöe die Resorption eines Mittels wesentlich gestört sein kann. Die Zahl der Stühle sind ihrer Wichtigkeit wegen in die nachstehenden Tabellen grösstenteils mit aufgenommen worden.

Ausführung der Untersuchungen.

Bei der Bestimmung der Schwefelsäuren im Urin ging ich im grossen und ganzen nach der im Lehrbuch von E. Salkowski¹⁾ angegebenen Methode in jedem Falle folgendermaassen vor:

Zur Bestimmung der Gesamtschwefelsäure wurde 100 ccm des klar filtrierten Urins mit 10—15 ccm konzentrierter Salzsäure im Becherglas auf dem Drahtnetz zum Sieden erhitzt²⁾, nach einigen Minuten wurden etwa 10 bis 15 ccm vorher erhitzter Chlorbaryumlösung hinzugefügt, noch etwa 10 Minuten gekocht und dann bis zum nächsten Tage zum Absetzen des Niederschlags stehen gelassen. Sodann wurde durch ein kleines aschefreies Filter filtriert, und der gesamte Niederschlag sorgsam auf das Filter gebracht. Das Filtrat wurde durch Zusatz von H_2SO_4 auf

1) E. Salkowski, Practicum der Physiologischen und pathologischen Chemie.

2) Späterhin bediente ich mich eines für mehrere Gläser eingerichteten grossen Wasserbades, was den Vorzug hatte, dass das sonst beim Hinzufügen der heissen Chlorbaryumlösung leicht eintretende Ueberfliessen auch bei minder vorsichtigem Eingiessen sicher vermieden wurde. Die gepaarten Schwefelsäuren wurden dabei ebenfalls sicher zerlegt. Um bei der Menge der Untersuchungen die Urine aufheben und bei gelegener Zeit verarbeiten zu können, fügte ich den Urinproben einige Tropfen einer konzentrierten Sublimatlösung hinzu, infolgedessen sich der Urin wochenlang frei von Fäulnis hielt. Nur einmal erwies das Sublimat sich als unzureichend, nämlich bei einem eiweisshaltigen Urin, in welchem es sich mit dem Eiweiss verband und seine antiseptische Wirkung nicht entfalten konnte.

genügenden Chlorbaryumzusatz geprüft: der Rückstand auf dem Filter wurde mit warmem Wasser so lange ausgewaschen, bis eine Probe des Waschwassers sich mit Silbernitrat nicht mehr trübte.

Das getrocknete Filter wurde alsdann nebst Niederschlag in einen gewogenen Platintiegel gebracht, der Tiegel ausgeglüht bis der Inhalt völlig weiss erschien. Nach dem Erkalten wurde noch ein Gemisch von Salpeter- und Schwefelsäure zu gleichen Teilen hinzugefügt, um die durch die anwesende Kohle etwa herbeigeführte Reduktion des Baryumsulfats auszuschalten. Nach dem Abdampfen der hinzugefügten Säure liess ich den Tiegel im Exsiccator erkalten und wog ihn alsdann zum zweiten Male. Die Differenz beider Wägungen ergibt die Menge des Baryumsulfats, aus welcher ich die Schwefelsäure mittelst Multiplikation mit 0,4206 bestimmte.

Zur Bestimmung der Aetherschwefelsäure wurden ebenfalls 100 ccm des klar filtrierten Urins entnommen, dieselben in einem trockenen Becherglase mit der gleichen Menge einer Barytmischung (Gemisch von 2 Vol. Barytwasser und 1 Vol. Chlorbaryumlösung) versetzt und gut durchgemischt; nach einigen Minuten, vielfach auch nach einem Tage, wobei das Verdunsten der Flüssigkeit durch Zudecken verhindert war, wurde durch ein trockenes Filter in ein trockenes Gefäss filtriert. 100 ccm des Filtrats wurden sodann mit 15—20 ccm Salzsäure versetzt, auf dem Wasserbade erhitzt; der hier sich bildende Niederschlag in der gleichen Weise wie bei der Gesamtschwefelsäure auf das Filter gebracht, ausgeglüht und gewogen. Zur Bestimmung der Aetherschwefelsäure in 100 ccm musste das Gewicht des Rückstandes mit 2.0,4206 multipliziert werden.

Die von mir ausgeführten Bestimmungen der Schwefelsäure können auf grosse Genauigkeit Anspruch machen,

da vielfache Kontrollbestimmungen eine nur sehr geringe Differenz ergaben.

Nicht dasselbe gilt von den Bestimmungen des im Urin enthaltenen Guajakols resp. Kreosots selbst, und es liegt allerdings in der Natur der Sache, dass in diesem Falle grössere Fehler vorkommen konnten.

Ich führte die Bestimmung folgendermaassen aus:

200 resp. 300 ccm Urin wurden mit etwa 50 ccm Salzsäure im Destillierkolben erhitzt und das Destillat aufgefangen. Um sicher zu gehen, dass sämtliches Guajakol übergeführt würde, wurde noch längere Zeit, nachdem Zusatz von Bromwasser zum Destillat keine Trübung mehr gegeben hatte, die Destillation fortgesetzt und schliesslich auch nach Abstellung des Kühlers im Leitungsrohr etwa haften gebliebenes Guajakol durch durchströmenden Wasserdampf nachgespült. Das durch übergetretene HCl stark saure Destillat wurde durch Hinzufügen von Natriumcarbonat neutralisiert resp. schwach alkalisch gemacht, alsdann im Scheidetrichter mit Aether dreimal ausgeschüttelt. Um den Aether wasserfrei zu machen, wurde er mit Chlorcalcium versetzt und 24 Stunden stehen gelassen. Darauf wurde er filtriert, im Wasserbade abgedampft, der Aetherrückstand mittelst wasserfreiem Aether in ein vorher gewogenes Wägegläschen gebracht. Nach Verdampfen des Aethers wurde das Gläschen zum zweiten Male gewogen.

Bei den ersten derartigen Bestimmungen zeigte sich, dass der Aetherrückstand, nachdem er mehrere Stunden in einem offenen Gläschen gestanden, nur sehr wenig an Gewicht verloren hatte. Anstatt daher den Aether auf dem Wasserbade abzdampfen und die vielfachen Wägungen bis zur Konstanz des Aetherrückstandes auszuführen, liess ich die Wägegläschen die Nacht über in einem grösseren mit Fliesspapier bedeckten Gläschen stehen und

wog sie alsdann; der Aether war dabei immer vollständig verdunstet.

Es ist nicht zu leugnen, dass bei dem genannten Verfahren von dem im Urin enthaltenen Guajakol resp. Kreosot manches verloren geht. Z. B. gehen beim Abdampfen des Aethers immer Spuren desselben mit, wie der deutliche im Destillat auftretende Kreosotgeruch beweist.

Wie Guajakol enthält der so gewonnene Aetherrückstand auch das normalerweise im Urin enthaltene an Schwefelsäure gebundene Phenol. Um die Guajakol- resp. Kreosotmenge zu berechnen, muss man demnach die Phenolmenge abziehen. Von den beiden andern mit H_2SO_4 gepaarte Verbindungen bildenden im Harn normaler Weise vorkommenden Substanzen kommt das Skatoxyl seiner geringen Menge wegen nicht in Betracht, das Indoxyl ist in dem Aetherrückstand nicht enthalten, da es mit Wasserdämpfen nicht überdestilliert wird.¹⁾

Ich schieke voran die Urinuntersuchung eines Patienten des städtischen Krankenhauses, welcher steigende Dosen von Gujacolum pur. erhielt und dessen Urin auch vor der Darreichung des Guajakols und in den auf die Darreichung einer Dosis folgenden zwei- bis viertägigen Pause untersucht wurde. Der Versuch sollte darüber Aufschluss geben, ob die Quantität der gepaarten Schwefelsäure bei gleichmässig steigender Dosis gleichmässig steigt, und ob der Guajakolgehalt des Urins sich entsprechend verhält.

Das Resultat war ein etwas unerwartetes.

Karl Wessel, Arbeiter, 37 Jahre alt, Patient des städtischen Krankenhauses, war in demselben vom 22. II. bis 16. V. 94 wegen Pleuritis und Bronchialkatarrh in Behandlung, wurde zum zweiten Male aufgenommen am 25. V. mit Klagen über Husten und Schmerzen im Kreuz. Er bot pleuritische Erscheinungen an beiden Lungen (R. Dämpfung mit abgeschwächtem Atemgeräusch, L. pleuritisches

1) Vogel u. Neubauer-Huppert. Bd. I. S. 91.

Reiben). Im Sputum wurden Tuberkelbacillen gefunden. Während der Zeit der Urinentnahme war Patient vollständig fieberfrei, nachdem er kurz vorher etwas gefiebert hatte, und fühlte sich verhältnismässig wohl. Stuhl war immer regelmässig.

Wenn man den Tag nach der Darreichung des Guajakols als noch beeinflusst von demselben betrachten will, finden sich in obiger Tabelle 10 normale Tage — der 1.—4., der 8., 12., 16.—18. und 23. Versuchstag. Der aus diesen Tagen berechnete Durchschnitt der Gesamtschwefelsäure beträgt 1,7340 g pro die, der Aetherschwefelsäure 0,2355 g; letztere beträgt also etwa $\frac{1}{7}$ der Gesamtschwefelsäure. Um den Zuwachs der Aetherschwefelsäure an den Tagen der Guajakoldarreichung zu berechnen, muss ich $\frac{1}{7}$ der Gesamtschwefelsäure von der gefundenen Aetherschwefelsäure abziehen.

Ich erhielt folgende Werte:

Versuchstag.		Guajakol-Dosis für 2 Tage.	Zuwachs der Aether- schwefelsäure.
I.	5.	1,0 g	0,2813
	6.		0,1407
		In Summa	0,4220
II.	9.	1,5 g	0,2127
	10.		0,1738
		In Summa	0,3865
III.	13.	2,0 g	0,2301
	14.		0,1579
		In Summa	0,3880
IV.	19.	2,5 g	0,3263
	20. 21.		0,1211 0,0136
		In Summa	0,4611

Der Tag nach Darreichung des Guajakols kam nur bei der letzten obiger vier Versuchsserien in Betracht, da in den übrigen Fällen keine Zunahme der Aetherschwefelsäure bestand.

Es fällt hier auf, dass die Zunahme der gepaarten H_2SO_4 trotz der wechselnden Guajakoldosis eine so gleichmässige ist, und dass durchaus keine Steigerung derselben entsprechend der gesteigerten Guajakoldosis stattfindet. Der Zuwachs der Aetherschwefelsäure entspricht etwa einer Guajakolmenge von 0,5 g (auf 1 g H_2SO_4 kommen $124/96 = 1,26$ g Guajakol).

Es stellt dieser Fall demnach eine sehr erhebliche Abweichung gegen die oben angeführten Bestimmungen Dronkes dar, bei welchem der Zuwachs der gepaarten H_2SO_4 ziemlich genau der eingeführten Guajakolmenge entsprach.

Der von den 10 Normaltagen genommene Durchschnitt der Aetherrückstände beträgt 0,1604 g. In der gepaarten Phenolschwefelsäure entspricht 1 g H_2SO_4 94/98 g Phenol. Da die normalerweise im Urin enthaltene Aetherschwefelsäure grösstenteils Phenolschwefelsäure ist, kann man auf 1 g der gefundenen gepaarten H_2SO_4 etwa 0,9 g Phenol rechnen. Es ist nun nicht anzunehmen, dass sämtliches im Destillat enthaltene Phenol mit Aether extrahiert wird, da das Phenol nicht unerheblich auch in H_2O löslich ist. Dem entsprechend ist der thatsächlich gefundene Aetherrückstand an den Normaltagen erheblich kleiner.

Berechnet man aus der Differenz zwischen Aetherrückstand und dem für die Normaltage gefundenen Mittelwert desselben die ausgeschiedene Guajakolmenge, so erhält man folgendes Resultat:

		Guajakol-Dosis für 2 Tage	Guajakol	Verhältnis d. Zuwachses der Aetherschwefelsäure zum Guajakol
I.	5.	1,0 g	0,2696	1 : 1,03
	6.		0,1654	
	In Summa		0,4350	
II.	9.	1,5 g	0,2374	1 : 1,5
	10.		0,2565	
	In Summa		0,5939	
III.	13.	2,9 g	0,5783	1 : 1,9
	14.		0,1721	
	In Summa		0,7503	
IV.	19.	2,5 g	0,7792	1 : 2,1
	20.		0,2036	
	In Summa		0,9828	

Mit der gesteigerten Dosis sind die im Urin gefundenen Guajakolmengen auch gestiegen, und zwar ist die Steigerung eine annähernd gleichmässige entsprechend der gleichmässigen Steigerung der eingegebenen Guajakoldosis. Dementsprechend wechselt das Verhältnis des Zuwachses der Aetherschwefelsäure zu dem ausgeschiedenen Guajakol, es verändert sich kontinuierlich von 1 : 1,03 (bei der ersten Guajakol-Darreichung) bis zu 2,1 (bei der vierten Guajakol-Darreichung).

Aus den gefundenen Werten kann geschlossen werden, dass nur ein Bruchteil des eingeführten Guajakols im Urin erschienen ist, und zwar etwa der 2,5te Teil desselben; zugleich erhellt, dass dieses nicht in seiner Gesamtheit an Schwefelsäure gebunden ist, da der fast gleichmässige Zuwachs der gepaarten H_2SO_4 nur etwa 0,5 g Guajakol zu seiner Bindung verlangt. Die widersprechende Behauptung

Marfori's¹⁾ ist wohl im Hinblick auf den Fall Dronkes zu erklären, welcher zeigt, dass es Fälle giebt, in denen das Guajakol nur als Aetherschwefelsäure den Körper verlässt.

Hiermit ist auch der Satz widerlegt, dass erst nach Bindung aller verfügbaren H_2SO_4 das Guajakol in anderer Form in den Harn tritt, da in unserm Falle noch genug Sulfatschwefelsäure vorhanden war, um die im Urin gefundene Guajakolmenge zu binden.

Ich schliesse zunächst die Resultate der Urinuntersuchung der übrigen mit Guajakol behandelten Patienten an; in 2 Fällen wurde nach dem Sahlischen Rezept Guajakol pur. in einer Tagesdosis von 0,5 g gegeben, in 3 Fällen Guajakol carbonicum in Pulvern à 1,0 zu einer Tagesdosis von 3 resp. 4 g.

Zunächst mögen kurze Notizen über die betreffenden Patienten folgen:

1. Friedrich Lescheit, 27 J. alt, Mühlenarbeiter, Patient der Kgl. Universitätsklinik, stammt von tuberkulösen Eltern; er wurde am 15. II. 94 mit schlechtem Allgemeinbefinden, Nachtschweissen, Brustschmerzen und Magenbeschwerden aufgenommen. Katarrh beider Spitzen, im Sputum spärliche Tuberkelbacillen. Während des Aufenthaltes in der Klinik nahmen die Erscheinungen über den Lungen zu; Allgemeinbefinden wechselnd; die anfängliche Gewichtszunahme ging wieder zurück, es wechselten dann Zeiten von Gewichtszunahme und -Abnahme; das Endresultat bei der Entlassung war 1 kg Verlust. Er erhielt Guajakol und Kreosot in verschiedener Form; sein Urin wurde behufs Untersuchung viermal, jedesmal 6—7 Tage hinter einander entnommen, nur bei der letzten Entnahme musste ich mich mit der Urinuntersuchung von drei aufeinander folgenden Tagen begnügen, da Patient unerwartet schnell die Klinik verliess.

Der Urin wurde entnommen:

1. Vom 24. II. bis 2. III. 94 bei Darreichung von 4 g Guajakol carbonic. pro die; der Stuhlgang war ziemlich regelmässig, an

1) Pio Marfori, Arch. di Form. e Terap. I. 18. p. 545. 1893. Sull azione fisiologica di alcuni prodotti di sostituzioni del guajacolo, „Das Guajakol verlässt den Körper ganz als Aetherschwefelsäure“, citiert nach Schmidts Jahrbüchern.

den ersten zwei Tagen traten geringe abendliche Temperatursteigerungen (bis 38,5°) ein. Patient hatte seit seiner Aufnahme Guajacol. carbon. zunächst 3,0, dann 4,0 g pro die erhalten; vom 3. III. ab erhielt er Creosot. carbon. steigend von 1 Theelöffel pro die auf 3 Theelöffel = 15 g pro Tag.

2. Vom 9. III. bis 16. III. bei Darreichung von 15 g Creosot. carbon. pro die. Stuhlgang regelmässig; abendliche Temperatursteigerungen bis 38,5.

3. Vom 3. IV. bis 10. IV. bei Darreichung von 0,5 Guajacol. pur., das er seit dem 29. III. erhalten hat. Stuhl etwas angehalten, Temperatursteigerungen bis 38,5, einmal bis 39,2.

4. Vom 17. IV. bis 19. IV. bei Darreichung von dreimal täglich 40 Tropfen einer 20% Kreosot-Vasogenglösung¹⁾, die Patient seit dem 12. IV. beginnend mit dreimal täglich 30 Tropfen in H₂O erhalten hat. Die tägliche Dosis, 120 Tropfen, entsprechen nach mehrfacher Wägung ziemlich genau 0,5 g Kreosot. Stuhl war regelmässig. Temperatur normal.

2. Eugen Langel, 17 J. alt, Arbeiter, Patient der Kgl. Universitätsklinik, aus tuberkulöser Familie stammend und schon lange an Husten leidend wurde am 27. XI. 93 mit starker Abmagerung, Appetitlosigkeit, Husten und Heiserkeit aufgenommen. Ueber der rechten Lunge katharrhal. Erscheinungen, im Sputum Tuberkelbacillen.

Zunächst Besserung nach innerlicher Darreichung von Kreosot, und Injektionen von Guajakol-Campheröl; zwei Monate nach der Aufnahme wiederum Verschlechterung, fast ständige Gewichtsabnahme, Fieber; am 27. IV. Exitus; vor demselben noch starke Durchfälle bis zu 20 Stühlen pro die.

Der Urin wurde in vier Serien entnommen:

1. Vom 31. I. bis 6. II. nach Darreichung von Kreosot-Glycerin-Alkohol (50:100:20), 90 Tropfen pro die = 0,84 g Kreosot. In dieser Zeit bestand kein Fieber, das Körpergewicht hob sich in dieser Zeit (vom 29. I. bis 11. II.) von 61,5 auf 62,6 kg.

2. Vom 22. II. bis 1. III. bei Darreichung von 15 g Creosot. carbon. pro die, das Patient seit dem 13. II. in steigender Dosis erhalten hat. Geringe abendliche Temperatursteigerungen auf 38,5°, Stuhlgang angehalten; Körpergewicht abnehmend.

1) Mir wurden zu meinen Untersuchungen von der Fabrik Pearson-Hamburg in liebenswürdigster Weise mehrere Flaschen davon zur Verfügung gestellt.

3. Vom 15. III. bis 22. III. bei Darreichung von 0,5 g Guajakol. pur. pro die; Patient hat dasselbe seit dem 9. III. erhalten. Abendliche Temperaturschwankungen bis zu 39,4°. Stuhl regelmässig.

4. Vom 22. IV. bis 24. IV. Darreichung von 150 Tropfen einer 20% Kreosot-Vasogenlösung = 0,63 Kreosot, die seit dem 18. IV. verfolgt wird. Temperaturen bis 40°, starke Diarrhoe. Das Mittel wurde wegen grosser Schwäche des Patienten am dritten Untersuchungsstage ausgesetzt.

Für die Herstellung der Tabellen ist hier noch zu erwähnen, dass die Guajakolmenge aus dem Aetherrückstande durch Multiplikation der normal im Urin enthaltenen Aetherschwefelsäure, die ich in jedem Falle = $\frac{1}{10}$ der Gesamtschwefelsäure gerechnet habe, mit 0,9 berechnet wurde. Diese dem Phenolgehalt der normalen Aetherschwefelsäure etwa entsprechende Zahl wurde gewählt, trotzdem im Fall Wessel für die Normaltage ein geringerer Wert gefunden wurde. Der Unterschied aber ist ein so verschwindend geringer (er würde im Maximalfall etwa 0,02 g betragen) und ausserdem der Verdacht nicht abzuweisen, dass bei jenen Bestimmungen vermöge der Kleinheit des Objekts Fehler (durch Verdunsten) untergelaufen sind, dass durch sie der Guajakolgehalt des Aetherrückstandes genau genug bestimmt zu werden scheint.

Aus den Urinuntersuchungen des Falles Lescheit (Tabelle II) folgt, dass der Zuwachs der Aetherschwefelsäure ebenfalls nicht die gesamte ausgeschiedene Guajakolmenge deckt. Der = 0,12 gefundene Zuwachs der Aetherschwefelsäure entspricht 0,15 Guajakol, der vorhandene Ueberschuss von 0,1 g ist in anderer Form im Urin enthalten. Das gesamte ausgeschiedene Guajakol entspricht nur etwa der Hälfte der eingegebenen Dosis.

Etwas andere Zahlen bietet der Fall Langel (Tabelle III). Es stellt sich überhaupt vielfach eine hochgradige individuelle Verschiedenheit der Ausscheidung des

selben Mittels bei völlig gleicher Verordnungsweise heraus, für die es schwer hält, irgend welche äussern Momente verantwortlich zu machen.

Der Zuwachs der Aetherschwefelsäure entspricht hier etwa einer Guajakolquantität von 0,25 g. Es sind ausserdem noch 0,18 g Guajakol im Urin enthalten. Die gesamte ausgeschiedene Guajakolmenge ist hier nur wenig geringer als die eingegebene Dosis. Während die im Falle Lescheit (Tabelle II) gefundenen Werte etwa den Werten des Falles Wessel (Tabelle I) entsprechen, ist hier die Ausscheidung von Guajakol eine erheblich grössere.

Bei Eingabe von Guajacolum carbonicum findet, wie in der Einleitung erwähnt, eine allmähliche Abspaltung des freien Guajakol im Magen durch Einwirkung der HCl statt. Theoretisch liegen hier für die Resorption dieselben Verhältnisse vor wie beim Guajakol. pur.

Ueber die mit Guajacol. carb. behandelten Patienten ist folgendes zu sagen:

1. Lescheit s. S. 37.

2. Ernst Josewich, Schlosserlehrling, 17 Jahre alt, Patient der Königl. Universitätsklinik wurde am 11. II. 94 mit Klagen über grosse Schwäche, Husten, Diarrhoe, Fieber und Nachtschweisse aufgenommen. Katarrh der ganzen linken Lunge und der rechten Spitze; im Auswurf Tuberkelbacillen; Temperatur stets um 39°. Schneller Verfall der Kräfte. Tod am 22. II.

Der Urin wurde vom 18. II. an entnommen, nachdem Patient seit seiner Aufnahme dreimal täglich 1.0 g Guajacol. carb. bekommen, erhielt er vom 19. II. täglich 4 g Guajacol. carbon. Die Temperatur ging in dieser Zeit bis auf 40,1 (am 20. II.), war abends ständig über 39. Der Stuhl war regelmässig.

3. Gustav Nött, Laufbursche, 18 Jahre alt, Patient der Königl. Universitätsklinik, wurde am 8. XI. 93 mit Kurzathmigkeit, Husten, Brustschmerzen und schlechtem Allgemeinbefinden aufgenommen. Vor zwei Jahren hatte er einen Blutsturz. Er ist mager, anaemisch, die linke Spitze krank; im Sputum reichlich Tuberkelbacillen. Unter Guajacol. carbonicum geht es ständig besser.

Der Urin wurde am 10. II. bis 16. II. und am 24. II., 26. II. und 2. III. entnommen. Der Stuhlgang war in den letzten Tagen

etwas angehalten, sonst regelmässig, die Temperatur mit Ausnahme des 12. II. und 15. II., an welchen abendliche Steigerungen auf 38,5 und 39,2 bestanden, normal.

Die Zunahme der Aetherschwefelsäure im Falle Lescheit (Tab. IV) entspricht einer Guajakolquantität von 0,9 g; im Destillat wurde ein Ueberschuss von 0,3 g gefunden; die ausgeschiedene Guajakolmenge beträgt $\frac{1}{4}$ der eingegebenen Dosis.

Wodurch diese geringe Resorption zu erklären ist, lässt sich bei der fast ungestörten Verdauungsthätigkeit nicht sagen. Dass sie dem Medikament nicht eigentümlich ist, beweisen die folgenden Tabellen:

Bei Josewich (Tab. V) wurde eine Gesamtauscheidung von fast 2 g Guajakol gefunden, also die Hälfte der eingegebenen Dosis, der dem Zuwachs der Aetherschwefelsäure entsprechende Anteil beträgt 0,41 g.

Im dritten Falle, bei Nött (Tab. VI) ist die Guajakol-ausscheidung am höchsten, nur wenig unter der eingegebenen Dosis (1 : 1,2). Der Zuwachs der Aetherschwefelsäure entspricht etwa 0,7 g Guajakol.

Auch diese drei Fälle zeigen eine individuelle Verschiedenheit der Resorption.

Zur Vervollständigung der Uebersicht über die Resorptionsverhältnisse des Guajakols möchte ich hier noch eine von Herrn Dr. Kruskal beim Hunde ausgeführte Untersuchung (Tab. VII) mit höheren Guajakoldosen anreihen, die derselbe mir gütigst überlassen hat.

Bei diesen hohen Dosen von 5—8—10 g Guajakol, die beim Menschen ihrer giftigen Wirkung wegen natürlich nicht zur Anwendung kommen konnten, zeigt sich ein fast völliges Schwinden der Sulfatschwefelsäure. Die Menge der Aetherschwefelsäure nimmt im grossen und ganzen entsprechend der erhöhten Dosis zu. Durch die bei der Guajakoldarreicherung noch ausser der Guajakol-

schwefelsäure im Harn erscheinende Substanz wird eine Drehung der Ebene des polarisierten Lichtes nach links erzeugt, was dafür spricht, dass es sich um Bildung einer gepaarten Glykuronsäure handelt. Eine direkte Bestimmung der Guajakolmenge des Urins ist nur zweimal ausgeführt worden; dieselbe betrug nach einmaliger Darreichung von 10 g Guajakol am ersten Tage 5,1 g, am zweiten Tage 2,7 g, am dritten Tage waren noch Spuren von Guajakol im Urin nachweisbar. Im ganzen wurden also etwa 8 g Guajakol durch den Urin ausgeschieden; die dem Aetherschwefelsäurezuwachs entsprechende Menge beträgt 2,66 g, so dass 4,3 g in anderer Form im Urin vorhanden waren.

Dieselbe Tabelle (VII) zeigt das Verhalten der Aetherschwefelsäure beim Hunde nach Eingabe verschiedener hoher Kreosotdosen. Es zeigt sich hier ebenfalls, dass bei Dosen von 8--10 g die Sulfatschwefelsäure auf ein Minimum reduziert wird. Die Ablenkung der Polarisationssebene des Lichtes nach links beweist auch hier die Ausscheidung des Kreosots in anderer Form, wahrscheinlich als gepaarte Glykuronsäure.

Der Tag nach der Darreichung des Guajakols wie Kreosots zeigte noch eine beträchtliche Zunahme der Aetherschwefelsäure.

In diesem Falle ist auch deutlich die deletäre Wirkung des Guajakols und Kreosots in hohen Dosen aufgefallen; das Allgemeinbefinden des Hundes war ein schlechtes und im Urin traten grosse Mengen von Eiweiss auf.

Bei der therapeutischen Anwendung hat nur einer der mir zur Verfügung gestellten Patienten (Nött) bei Darreichung von 4,0 g Guajacol. carbon. eine geringe Albuminarie gezeigt, die, ohne dass das schon lange bei ihm angewandte Mittel bei ihm ausgesetzt wurde, vorüberging. Selbst so hohe Dosen, wie sie beim Kreosot. carbon. angewandt wurden, hatten, trotzdem die Resorption eine

ausserordentlich hohe war (die Menge des ausgeschiedenen Kreosots betrug über 8,0 g, also mehr als beim Hunde am 21. Versuchstage) keine Eiweissausscheidung zur Folge.

Aus der Reihe der Untersuchungen über Resorption des Kreosots sind zunächst zwei Tabellen (VIII und IX) anzuführen, die von den Patienten Langel und Fördermann nach Darreichung von dreimal täglich 30 Tropfen einer Kreosot - Glycerin - Alkohollösung (50 : 100 : 20) gewonnen wurden.

Bezüglich der Krankengeschichte von Langel ist auf S. 38 zu verweisen.

Heinrich Fördermann, 42 Jahre alt, Schmied, Patient der Königl. Universitätsklinik wurde am 29. XII. 93 mit Klagen über Husten, Heiserkeit, Schweiss und Mattigkeit aufgenommen. Ueber den Spitzen katarrhalische Erscheinungen; im Sputum Tuberkelbacillen; fortgesetztes hektisches Fieber mit Schweissausbrüchen; Zunahme der physikalischen Erscheinungen. Unter zunehmender Schwäche Exitus letalis am 6. II. 94.

Der Urin wurde vom 31. I. bis 6. II. entnommen bei Darreichung von 90 Tropfen der Kreosot-Glycerin-Alkohollösung, das schon längere Zeit verabfolgt wurde. Temperatursteigerungen bis 39,3°, Stuhlgang ziemlich regelmässig.

Die Urine der genannten beiden Fälle waren die ersten für diese Arbeit von mir untersuchten. Ich bestimmte hier leider nur die gepaarte Schwefelsäure, in der Meinung, dass bei den geringen Dosen die gesamte aufgenommene Guajakolmenge als Aetherschwefelsäure in den Urin überginge. In beiden Fällen war der Zuwachs ein annähernd gleicher, entsprechend einer Guajakolmenge von annähernd 0,34 g.

Die Ausscheidung des Kreosots nach Darreichung in Pillen und Sommerbrodtschen Kapseln wurde bei je einem Patienten des städtischen Krankenhauses untersucht.

Friedrich Tobehn, Arbeiter, 60 Jahre alt, bereits vom 12. IX. bis 21. XI. 93 im städtischen Krankenhause wegen Tuber-

kulose in Behandlung gewesen, wurde zum zweiten Male aufgenommen am 20. II. 94. Ueber der ganzen rechten Lunge und der linken Spitze katarrhalische Erscheinungen; reichlicher Auswurf mit Tuberkelbacillen. Seit dem 1. III. erhielt Patient Kreosotpillen à 0,05 g, allmählich steigend bis auf 15 Pillen pro die = 0,75 Kreosot.

Der Urin wurde vom 19. III. bis 26. III. entnommen. Es bestand kein Fieber, Stuhlgaug war regelmässig.

Karl Duddey, Arbeiter, 61 Jahre alt, aufgenommen am 2. III. 94 mit Klagen über Husten und Nachtschweisse, katarrhalische Erscheinungen über der rechten Spitze; im Sputum zahlreiche Tuberkelbacillen. Er erhielt zunächst Kreosotpillen, seit dem 18. III. 15 Sommerbrodtsche Kapseln pro die à 0,05 Kreosot = 0,75 Kreosot pro die. Während der Urinentnahme (vom 19. III. bis 25. III.) kein Fieber, regelmässiger Stuhl.

Die Tabellen (X. und XI.) zeigen einen annähernd gleichen Zuwachs der Aetherschwefelsäure, welcher einer Kreosotmenge von etwa 0,33 g entspricht. Die gesamte ausgeschiedene Kreosotmenge variiert in beiden Fällen. Sie beträgt im Falle Duddey (Darreichung der Sommerbrodtschen Kapseln) den 2,2. Teil, im Falle Tobehn (Darreichung der Pillen) den 1,6. Teil der verabfolgten Dosis. Ich wage es nicht, die geringere Ausscheidung im letzteren Falle auf ein Hindurchgehen unverdauter Pillen durch den Darmkanal zu beziehen, da sich auch bei Darreichung gleicher und flüssiger Medikamente ähnlich grosse Unterschiede in der Ausscheidung gezeigt haben. Doch möchte ich auf dieses Vorkommnis, auf das zuerst Israel¹⁾ aufmerksam machte, hingewiesen haben und zugleich erwähnen, dass Herr Dr. Kruskal hierselbst bei seinen Untersuchungen ebenfalls unveränderte Kreosotpillen im Stuhl nachweisen konnte.

Bei den Patienten Langel und Lescheit wurde ferner der Urin nach Eingabe von Kreosot carbonat 15 g pro die untersucht.

1) E. Israel, Kreosotpillen. Ugeskrift f. Läger 4 R. Bd. XX p. 695.

Entsprechend der hohen Dosis (fast 15 g reinen Kreosots entsprechend) zeigte sich die Sulfatschwefelsäure sehr vermindert; der Zuwachs der Aetherschwefelsäure als sehr erheblich. Er betrug im Falle Lescheit (Tab. XII) im Mittel 1,28 g, im Falle Langel (Tab. XIII) 0,975 g, in beiden Fällen etwa den 1,3. Teil der Gesamtschwefelsäure.

Der Zuwachs der Aetherschwefelsäure entspricht im Falle Lescheit etwa 1,7 g Kreosot, im Falle Langel 1,3 g Kreosot.

Die ausgeschiedene Kreosotmasse beträgt im ersteren Falle 11,6, im zweiten 6,3 g, variiert also nicht unbedeutend. Rechnet man die eingegebene Kreosotdosis = 15 g, was man ohne weiteres thun kann, da das Kreosotcarbonat 94 % Kreosot enthält und die Dosierung durch Theelöffel ohnehin nicht so genau ist, dass man auf Bruchteile eines Gramm Rücksicht nehmen müsste, so stellt sich heraus, dass bei Lescheit der 1,4. Teil, bei Langel nur der 2,4. Teil der eingegebenen Dosis im Urin erschienen ist.

Noch einmal erinnere ich daran, dass es nach Eingabe dieser hohen Dosen Kreosotcarbonat, trotzdem von dem Mittel ebensoviel oder mehr resorbiert worden, als nach Eingabe der 10 g Kreosot und Guajakol beim Hunde, zu keinerlei Vergiftungserscheinungen, zu keiner Albuminurie gekommen ist.

Meine weiteren Fälle betreffen Urinuntersuchungen von mit Kreosot-Vasogen behandelten Patienten. Ich habe es mit diesem Mittel insofern ungünstig getroffen, als in zwei Fällen nur eine dreitägige Untersuchungsreihe erhalten werden konnte, und in dem einen dieser Fälle noch sicherlich die Resorption durch die profusen Diarrhöen, an denen Patient litt, beeinträchtigt war. In diesen beiden Fällen erhielten die Patienten das Mittel per os, Lescheit dreimal

täglich 40 Tropfen, Langel dreimal täglich 50 Tropfen in Wasser. Bei letzterem wurde es der grossen Schwäche wegen (Patient war wenige Tage vor dem Exitus) ausgesetzt, ersterer verliess am dritten Untersuchungstage die Klinik.

Es verdient Erwähnung, dass dieses ziemlich neue Kreosotmittel von den Patienten nicht ungerne genommen wurde. Eine Beobachtung über seine klinische Wirksamkeit konnte bei der Kürze der Zeit nicht gemacht werden. Doch ist, falls Sommerbrodts Ansicht von der Wirksamkeit hoher in den Kreislauf eingeführter Dosen zu recht besteht, daran nicht zu zweifeln, da die Resorptionsverhältnisse, wie sofort ausgeführt werden wird, ausserordentlich günstige sind.

Im dritten Falle (Erdtmann) wurde das Kreosot-Vasogen per rectum gegeben.

Hugo Erdtmann, Besitzer, 37 Jahre alt. Patient der Königl. Universitätsklinik wurde mit Husten, Kurzatmigkeit und Heiserkeit am 25. III. 94. aufgenommen. Katharrische Erscheinungen über der rechten Lungenspitze; im Sputum Tuberkelbacillen. Verdickung und Rötung der Larynxschleimhaut. Wegen heftiger Schluckbeschwerden Ernährung durch Clysmata, abwechselnd mit Milchernährung per os. Am 8. V. Exitus letalis. Er erhielt dreimal täglich 50 Tropfen Kreosot-Vasogen = 0,63 Kreosot per Clysmata. Der Urin wurde vom 18. IV. bis 28. IV. entnommen. Während dieser Zeit geringe abendliche Temperatursteigerungen.

Die Urinuntersuchung ergab bei Lescheit (Tab. XIV) eine vollständige Ausscheidung des eingegebenen Kreosots durch den Urin. Der an H_2SO_4 gebundene Anteil entspricht einer Kreosotmenge von 0,22 g, etwa dem dritten Teil des gesamten ausgeschiedenen Kreosots.

Bei Langel (Tab. XV) beträgt die ausgeschiedene Kreosotmenge den 1,7. Teil der eingegebenen Dosis. Der Zuwachs der Aetherschwefelsäure entspricht einer Kreosotmenge von 0,22 g.

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass die bestehende starke Diarrhoe eine Verminderung der Resorption hervorgebracht hat.

Bei Erdtmann (Tab. XVI) ist die ausgeschiedene Kreosotmenge wiederum nahezu gleich der eingegebenen Dosis (der 1,06. Teil); der auf den Aetherschwefelsäurezuwachs entfallende Anteil beträgt 4,8 g.

Die Resorption ist ersichtlich beim Kreosot-Vasogen eine sehr hohe; nur in je einem Falle bei Darreichung von Guajacol pur. und von Guajacol carbonic. wurden annähernd gleich hohe Mengen im Verhältnis zur eingegebenen Dosis im Urin gefunden.

Als Schlusstabelle (Tab. XVII) habe ich eine Uebersicht der verschiedenen Untersuchungsserien, bei welchen zugleich die Schwefelsäure und das ausgeschiedene Guajakol resp. Kreosot selbst bestimmt wurden, angefügt.

Die Resultate der angeführten Untersuchungen lassen sich in folgendem zusammenfassen:

1. Das in dem Magen-Darmkanal eingeführte Guajakol und Kreosot wird bei kleinen Dosen hauptsächlich als Aetherschwefelsäure durch den Urin ausgeschieden; daneben tritt aber schon bei kleinen Dosen, nicht erst nach Sättigung der verfügbaren Schwefelsäure, noch eine andere guajakolhaltige Substanz im Urin auf.

2. Bei Einführung hoher Dosen erscheint im Urin eine die Ebene des polarisierten Lichtes nach links drehende Substanz.

3. Die Resorption eines und desselben Präparates in derselben Form eingenommen ist bei verschiedenen Personen verschieden.

Aus diesem Satze folgt, dass die Untersuchungen nicht zur Aufstellung einer Reihe über die Resorbier-

barkeit der geprüften Medikamente benutzt werden kann. Zu diesem Zwecke müssen die Untersuchungen bei derselben Person, die annähernd gleiches Verhalten zeigt, oder bei einer grossen Zahl von Personen ausgeführt werden.

4. Folgt aus meinen Untersuchungen, dass es Substanzen giebt, wie z. B. das Kreosotcarbonat, die in grosser Quantität, welche bei Einführung reinen Kreosots enorm giftig wirkt, resorbiert werden ohne irgend welche deletäre Wirkung zu entfalten.

Eine vollständige Ausscheidung des eingeführten Guajakols als Guajakolschwefelsäure habe ich nicht finden können, doch ist nach Dronke und Marfori anzunehmen, dass eine solche vorkommt.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Jaffe für die Anregung zur vorliegenden Arbeit, und Herrn Professor Lassar-Cohn für gütig erteilte Ratschläge meinen besten Dank auszusprechen.

Tabelle I. Wessel. — Dosis: in 4 Serien steigende Dosen von Guajacolum pur.

Ver- suchs- tag.	Dosis für 2 Tage.	Urin in cem.	Gesamt- schwefelsäure in gr.	Acetber- schwefelsäure in gr.	Sulfat- schwefelsäure in gr.	Verhältnis der Acetber- schwefelsäure zur Sulfat- schwefelsäure.	Acetherückstand des Des-fillats.	Verhältnis der Acetterschwefel- säure zum Acether- rückstand.
I. 1.	1 gr. Guajac.	2200	1,5888	0,2258	1,5690	1: 6,92	0,2112	1: 0,985
I. 2.		2250	1,6220	0,2688	1,3532	1: 5,04	0,1609	1: 0,598
I. 3.		2250	2,1144	0,2885	1,8758	1: 7,86	0,1495	1: 0,627
I. 4.		2300	1,9785	0,2457	1,7278	1: 7,03	0,0748	1: 0,304
II. 1.	1 gr. Guajac.	2200	2,0598	0,5756	1,4843	1: 2,58	0,4300	1: 0,75
II. 2.		2250	1,4925	0,3659	1,1386	1: 3,22	0,3250	1: 0,91
II. 3.		1550	1,4225	0,1236	1,2999	1: 10,60	0,1263	1: 1,030
II. 4.		1800	1,7299	0,2118	1,5111	1: 7,13	0,0810	1: 0,382
III. 1.	1,5 gr. Guajac.	1850	2,0515	0,5058	1,4457	1: 2,85	0,3978	1: 0,786
III. 2.		2200	1,8932	0,4442	1,4490	1: 3,26	0,4169	1: 0,939
III. 3.		3000	2,6233	0,6654	2,2599	1: 6,22	0,2175	1: 0,571
III. 4.		1700	1,9277	0,881	1,6446	1: 5,81	0,1831	1: 0,647
IV. 1.	2,6 gr. Guajac.	2450	1,5199	0,4472	1,0727	1: 2,39	0,73867	1: 1,651
IV. 2.		1650	1,7607	0,4095	1,3512	1: 3,30	0,33247	1: 0,812
IV. 3.		1800	1,8049	0,2271	1,5778	1: 6,94	0,2016	1: 0,887
IV. 4.		1250	1,3827	0,1703	1,2124	1: 7,11	0,13312	1: 0,781
V. 1.	2,5 gr. Guajac.	1800	1,3582	0,2185	1,1447	1: 5,36	0,1485	1: 0,695
V. 2.		1500	1,6309	0,2511	1,3798	1: 5,49	0,1180	1: 0,788
V. 3.		1800	2,0030	0,6126	1,3914	1: 2,25	0,9396	1: 1,530
V. 4.		1400	1,3208	0,3087	1,0111	1: 3,26	0,3640	1: 1,175
V. 5.		1950	2,0173	0,3018	1,7155	1: 5,35	0,1151	1: 0,374
21.		2000	1,2040	0,1716	1,0324	1: 6,01	0,2180	1: 1,270
22.		1450	2,0122	0,2769	1,7353	1: 6,27	0,2639	1: 0,953

Tabelle II. Beschleir. — Dosis: 0,5 Guajacol pnr. pro die.

Vor- suchs- tag.	Datum.	Anzahl der Stühle.	Erhinnunge in com.	Gesamt- schwefel- säure in gr.	Äther- schwefel- säure in gr.	Sulfat- schwefel- säure in gr.	Verhältnis der Ätherschwefel- säure zu 2/3 Schwefelsäure.	Zuwachs der Äther- schwefel- säure.	Äther- rückstand des Destillats.	Verhältnis der Ätherschwefel- säure zum Ätherrückstand.	Guajacol.	Verhältnis des Zuwachses der Ätherschwefel- säure z. Guajacol.
1.	3. 4.	1	1550	1,8958	0,3208	1,5451	1:4,4	0,1342	0,4439	1:1,8	0,2760	1:2,0
2.	4. 4.	0	2130	2,1501	0,3189	1,7312	1:5,4	0,1039	0,3553	1:1,1	0,1618	1:1,5
3.	5. 4.	1	700	1,4450	0,2426	1,2024	1:4,9	0,1081	0,2733	1:1,1	0,1433	1:1,3
4.	6. 4.	0	1250	2,2729	0,3548	1,9081	1:5,2	0,1375	0,4975	1:1,3	0,2932	1:2,1
5.	7. 4.	1	1420	1,5911	0,2270	1,3641	1:6,0	0,0679	0,3227	1:2,3	0,3795	1:5,1
6.	8. 4.	1	1280	1,9554	0,3166	1,6388	1:5,1	0,1210	—	—	—	—
7.	9. 4.	1	1660	2,7090	0,5086	2,2054	1:4,8	0,2327	—	—	—	—
8.	10. 4.	0	750	2,0911	0,2473	1,8438	1:7,5	0,0382	—	—	—	—
In Summa an 8 Tagen			10720	16,0363	2,5416	13,4387	1:5,3	0,9336	—	—	—	—
Im Durchschnitt			1380	2,0100	0,3177	1,6923	—	0,1167	—	—	—	—
In Summa an 5 Tagen			7050	9,3249	1,4740	7,8509	1:5,3	0,5415	2,0927	1:1,4	1,2338	1:2,3
Im Durchschnitt			1410	1,8650	0,2948	1,5702	—	0,1133	0,4185	—	0,2507	—

Tabelle III. Langel. — Dosis: 0,5 Guajacol. pnr. pro die.

1.	15. 3.	1	1290	2,1254	0,4563	1,6691	1:3,7	0,2437	—	—	—	—
2.	16. 3.	1	1400	2,0119	0,3367	1,6732	1:4,99	0,1335	—	—	—	—
3.	17. 3.	1	1000	1,7076	0,3558	1,3518	1:3,8	0,1851	0,6932	1:1,9	0,5395	1:2,9
4.	18. 3.	1	1000	1,6277	0,3617	1,3660	1:3,8	0,1989	0,6016	1:1,6	0,4651	1:2,3
5.	19. 3.	0	1000	2,3062	0,3459	1,7602	1:3,2	0,3153	0,7160	1:1,3	0,5085	1:1,6
6.	20. 3.	1	700	1,6726	0,3003	1,3723	1:4,5	0,1331	0,4276	1:1,4	0,2771	1:2,0
7.	21. 3.	1	1000	1,7001	0,3701	1,3299	1:3,2	0,2001	—	—	—	—
8.	22. 3.	1	1100	1,8358	0,3368	1,4930	1:4,4	0,1532	0,5069	1:1,5	0,3317	1:2,2
In Summa an 8 Tagen			8400	14,9873	3,0637	11,9236	1:3,88	1,5650	—	—	—	—
Im Durchschnitt			1050	1,8738	0,3829	1,4896	—	0,1935	—	—	—	—
In Summa an 4 Tagen			4800	9,1499	1,9006	7,2493	1:4,31	0,3856	2,9453	1:1,55	2,1218	1:2,1
Im Durchschnitt			960	1,8300	0,3801	1,4498	—	0,1971	0,5691	—	0,4253	—

Tabelle IV. Lescheit. — Dosis: 4,0 Guajacol. carbonic. pro die.

Ver- suchs- Tag.	Datum.	Anzahl der Stühle.	Urinmenge in ccm.	Gesamt- schwefel- säure in gr.	Acet- schwefel- säure in gr.	Sulfat- schwefel- säure in gr.	Verhältnis der Acet- schwefel- säure zur Ziträth- schwefelsäure.	Zuwachs der Acet- schwefel- säure.	Verhältnis der Acet- schwefel- säure zum Acet- rückstand.	Guajacol.	Verhältnis des Zuwachses der Acet- schwefel- säure z. Guajacol.
1.	24. 2.	1	1000	2,5488	0,9144	1,6344	1:1,79	0,6595	1:1,79	1,4158	1:2,1
2.	25. 2.	2	1610	2,0728	0,9602	1,1126	1:1,16	0,7529	1:1,94	1,0087	1:1,3
3.	26. 2.	2	1850	2,2153	0,9492	1,2661	1:1,33	0,7377	1:1,44	1,1718	1:1,6
4.	27. 2.	1	1800	2,0517	0,7950	1,2567	1:1,59	0,5891	1:1,66	1,1923	1:1,9
5.	28. 2.	1	1250	2,3690	0,9106	1,4584	1:1,60	0,6737	—	—	—
6.	1. 3.	0	2150	2,4461	0,9766	1,4695	1:1,5	0,7320	—	1,4165	1:1,9
7.	2. 3.	1	1650	2,6887	0,9896	1,6991	1:1,7	0,7207	1:1,63	1,3717	1:1,9
In Summa an 7 Tagen			11410	16,3994	6,4956	9,9038	1:1,5	4,8557	—	—	—
Im Durchschnitt			1630	2,3428	0,9279	1,4149	—	0,6936	—	—	—
In Summa an 6 Tagen			10160	14,0304	5,6850	8,3454	1:1,46	4,2820	8,7736	7,5169	1:1,7
Im Durchschnitt			1693	2,3386	0,9475	1,3911	—	0,7136	1,4633	1,2528	—

Tabelle V. Josevich. — Dosis: Guajacol. carbonic. 19. 2. 3,0 gr pro die, darauf 4 gr pro die.

1.	19. 2.	1	900	2,0562	0,6541	1,4021	1:2,1	0,4485	—	—	—
2.	20. 2.	1	500	1,2105	0,4654	0,7451	1:1,6	0,3443	2,5300	2,4210	1:7,0
3.	21. 2.	1	600	1,8872	0,5542	1,3330	1:2,4	0,3655	2,0664	1,8766	1:5,2
4.	22. 2.	1	500	1,2206	0,4231	0,7975	1:1,8	0,3011	2,0565	1,9486	1:6,4
5.	23. 2.	1	360	1,2258	0,4121	0,8137	1:1,9	0,2835	1,8017	1,6914	1:5,8
In Summa an 4 Tagen			2860	7,6002	2,5089	5,0914	1:2,0	1,7489	—	—	—
Im Durchschnitt			572	1,5200	0,5018	1,0182	—	0,3498	—	—	—
In Summa an 5 Tagen			1960	5,5440	1,8545	3,6892	1:1,99	1,3004	8,4545	7,9556	1:6,1
Im Durchschnitt			490	1,3880	0,4637	0,9223	—	0,3251	2,1136	1,9889	—

Tabelle VI. Nött. — Dosis: 4,0 g Guajacol. carbonic. pro die.

Ver- suchs- tag.	Datum.	Anzahl der Stühle.	Ortmenge in cem.	Gesamt- schwefel- säure in gr.	Aether- schwefel- säure in gr.	Sulfat- schwefel- säure in gr.	Verhältnis der Aetherschwefel- säure zur Sulfat- schwefelsäure.	Zuwachs der Aether- schwefel- säure.	Aether- rückstand des Destillats.	Verhältnis der Aetherschwefel- säure zum Aetherrückstand.	Guajacol.	Verhältnis des Zuwachses der Aetherschwefel- säure z. Guajacol.
1.	10. 2.	1	1100	1,4194	0,5515	0,8679	1:1,5	0,4095	—	—	—	—
2.	11. 2.	1	1150	1,5039	0,7265	0,7774	1:1,07	0,5761	—	—	—	—
3.	12. 2.	1	1575	1,4985	0,8856	0,9129	1:1,166	0,4357	—	—	—	—
4.	13. 2.	1	800	2,0222	0,6415	1,3807	1:2,0	0,4393	—	—	—	—
5.	14. 2.	1	1650	1,5698	0,4560	1,1138	1:2,4	0,2990	—	—	—	—
6.	15. 2.	1	900	1,2242	0,2958	0,6284	1:1,05	0,4734	—	—	—	—
7.	16. 2.	1	1050	1,6300	0,6369	0,9331	1:1,3	0,5339	—	—	—	—
In Summa an 7 Tagen			8225	10,8687	4,2536	6,6145	1:1,55	3,1667	—	—	—	—
Im Durchschnitt			1175	1,5526	0,6089	0,9437	—	0,4536	—	—	—	—
8.	24. 2.	0	1860	1,1109	0,5503	0,5606	1:1,1	0,4392	—	—	—	—
9.	26. 2.	0	1310	1,6225	0,7379	0,8345	1:1,2	0,5757	3,5347	1:4,8	3,3887	1:5,9
10.	2. 3.	1	1300	1,2592	0,6386	0,6206	1:0,97	0,5127	3,1410	1:4,9	3,0287	1:5,9
In Summa an 10 Tagen			12095	14,8606	6,1804	8,6802	1:1,40	4,6943	—	—	—	—
Im Durchschnitt			1209	1,4860	0,6180	0,8680	—	0,4694	—	—	—	—
In Summa an 2 Tagen			2610	2,9816	1,3766	1,5651	1:1,09	1,0884	6,6757	1:4,84	6,4174	1:5,9
Im Durchschnitt			1305	1,4408	0,6883	0,7825	—	0,5442	3,3379	—	3,2087	—

Tabelle VII. Ein grosser Hund erhielt täglich 2 Kilo mageres Fleisch. — Dosis: Am 4.—7. Tage Guajakol. steigend von 5 auf 10,0 pro die, am 12.—15. Tage Kreosot von 3,0—10,0 steigend, am 21. Tage eine einmalige Darreichung von 10,0 gr. Guajakol.

Versuchstag.	Tägliche Darreichung.	Urinmenge in wem.	Reaktion.	Gesamtschwefelsäure in gr.	Acetonschwefelsäure in gr.	Sulfatschwefelsäure in gr.	Verhältnis der Acetonschwefelsäure zur freien Schwefelsäure.	Zusatz der Acetonschwefelsäure.	Acetonschwefelsäure zum Acetonschwefelsäurerückstand des Destillats.	Verhältnis der Acetonschwefelsäure zum Acetonschwefelsäurerückstand.	Zusatz des Acetonschwefelsäurerückstandes zum Guajakol.
I. 1.	keine	580	alkalisch	2,0582	0,1367	1,9216	1:14	—	—	—	—
2	keine	880	"	1,3920	0,1215	1,2705	1:10,4	—	—	—	—
3	Darreichung	840	schwach alkal.	2,5543	0,2508	2,3035	1:9,1	—	—	—	—
Durchschnitt aus den 3 Bestimmungen . . .											
II. 1.	5,0 Guajakol.	980	neutral	3,2146	1,5448	1,6698	1:1,08	1,2233	Nach dem Entleeren des Erweises und Dittelfischen mit Tierkohle gab der Harn eine Ablenkung nach links um 1,1°.		
5	8,0	730	alkalisch	1,9957	1,7194	0,2763	1:0,16	1,5198	Ablenkung um 1,5° nach links.		
6	8,0	400	"	1,0398	1,0068	0,3233	1:0,03	0,9028	Ablenkung um 1,4° nach links.		
7	10,0	1345	sauer	3,9582	2,9121	1,0461	1:0,3	2,5162	Ablenkung um 1,6° nach links.		
III. 1.	keine	890	alkalisch	2,3133	0,4942	1,8191	1:3,7	0,2629	Ablenkung um 0,5° nach links.		
9	keine	840	"	2,7798	0,1565	2,6233	1:16,6	—	Keine Ablenkung.		
10	Darreichung	600	"	2,0694	0,1110	1,9583	1:17,6	—	Keine Ablenkung.		
11	keine	600	"	3,8662	0,2808	3,5859	1:12,7	—	Keine Ablenkung.		
Durchschnitt aus den 3 Bestimmungen . . .											
				2,9051	0,1826	2,7225	1:15,6	—			

Tabelle VII. Fortsetzung.

Versuchung.	Typhische Darreichung.	Triebmenge in ccm.	Reaction.	Gesamt-schwefel-säure in gr.	Aether-schwefel-säure in gr.	Sulfur-schwefel-säure in gr.	Verhältnis der Aetherschwefelsäure zur Zulfat-schwefelsäure.	Zuwachs der Aether-schwefel-säure.	Aether-rückstand des Destillats.	Verhältnis der Aetherschwefelsäure zum Aether-rückstand.	Verhältnis des Zuwachses der Aetherschwefelsäure zum Guajakol.
12	IV. 1. 3,0 Kreosot	860	schwach sauer	2,2940	1,1488	1,1451	1 : 1,0	0,9194			
13	2. 5,0 "	860	neutral	2,1568	1,4996	0,6563	1 : 0,45	1,2840			
14	3. 8,0 "	980	schwach sauer	3,0172	2,6339	0,3883	1 : 0,14	2,3322			
15	4. 10,0 "	790	"	1,9205	1,8607	0,0581	1 : 0,03	1,6881	Ablenkung um 1,1° nach links, Ablenkung um 2,1° nach links.		
16	V. 1. keine Darreichung	615	neutral	2,1521	0,6053	1,5473	1 : 2,5	0,3901			
17	2. keine Darreichung	570	alkalisch	2,2152	0,3237	1,8916	1 : 5,8	—			
18	3. keine Darreichung	720	"	2,5665	0,3422	2,2243	1 : 6,5	—			
19	4. keine Darreichung	610	"	2,6643	0,3746	2,2897	1 : 6,3	—			
20	5. keine Darreichung	1070	"	2,9523	0,4230	2,5292	1 : 5,9	—			
21	VI. 1. einmalige Darreichung von 10,0 Guajakol.	1000	alkalisch	2,5657	1,3306	0,6351	1 : 0,32	1,6740	5,3		Nach dem Entfernen des Eiweisses Ablenkung nach links
22	2. keine Darreichung	900	"	2,3242	0,4497	1,8246	1 : 3,6	0,2673	2,97		Ablenkung 0,9°.
23	3. keine Darreichung	1100	"	4,2935	0,6015	3,6920	1 : 6,1	0,1722			
24	4. keine Darreichung	430	"	1,9858	0,2456	1,7402	1 : 7,8	—			Spannen von Guajakol.

Tabelle VIII. Langel. — Dosis: 90 Tropfen einer Kreosot-Glycerin-Alkohollösung (50:100:20)
= 0,84 Kreosot pro die.

Ver- suchs- tag.	Datum.	Anzahl der Stühle.	Urinmenge in cem.	Gesamt- schwefel- säure in gr.	Acet- schwefel- säure in gr.	Sulfat- schwefel- säure in gr.	Verhältnis der Acet- zum Schwefel- säure	Zusatz der Acet- schwefel- säure
1.	31. 1.	1	400	0,7628	0,2960	0,4668	1:1,6	0,2197
2.	1. 2.	1	450	0,7732	0,3070	0,4662	1:1,5	0,2297
3.	3. 2.	1	900	1,4400	0,3843	1,0555	1:2,7	0,2405
4.	4. 2.	1	1300	1,8643	0,6157	1,2486	1:2,0	0,4293
5.	5. 2.	0	1200	1,4732	0,4491	1,0241	1:2,2	0,3018
6.	6. 2.	1	500	1,2521	0,4290	0,8231	1:1,9	0,3038
In Summa an 6 Tagen			5350	7,5655	2,4913	5,0842	1:1,97	1,7248
Im Durchschnitt			892	1,2609	0,4135	0,8141	—	0,2894

Tabelle IX. Fördermann. — Dosis: 90 Tropfen einer Kreosot-Glycerin-Alkohollösung (50:100:20) = 0,84 Kreosot.

1.	31. 1.	1	700	2,3288	0,5209	1,8079	1:3,4	0,2880
2.	1. 2.	1	360	0,8938	0,2120	0,6818	1:3,2	0,1226
3.	3. 2.	1	400	1,1851	0,2880	0,8971	1:3,1	0,1695
4.	4. 2.	1	1000	3,2176	0,5821	2,6355	1:4,5	0,2693
5.	5. 2.	1	500	1,4298	0,5346	0,8952	1:1,7	0,3916
6.	6. 2.	—	900	2,6536	0,6329	2,0207	1:3,2	0,3675
In Summa an 6 Tagen			5120	11,7087	2,7705	8,9292	1:3,2	1,6086
Im Durchschnitt			854	1,9515	0,4633	1,4882	—	0,2681

Tabelle X. Tobelin. — Dosis: 15 Kreosotkugeln pro die = 0,75 Kreosot.

Vor- suchs- tag.	Datum.	Anzahl der Stühle.	Verminderung in gramm.	Gesamt- schwefel- säure in gr.	Acet- schwefel- säure in gr.	Sulfur- schwefel- säure in gr.	Verhältnis der Acet- und Sulfur- schwefelsäure.	Zuwachs der Acet- schwefel- säure.	Acet- rückstand des Bestandes.	Verhältnis der Acet- und Sulfur- schwefelsäure zum Acetrückstand.	Kreosot.	Verhältnis des Zuwachses der Acet- und Sulfur- schwefelsäure z. Kreosot.
1.	19. 3.	1	2750	2,4440	0,6940	1,7500	1:2,5	0,4496	—	—	—	—
2.	20. 3.	1	2400	1,3617	0,4088	0,9529	1:2,3	0,2576	—	—	—	—
3.	21. 3.	1	2550	2,4209	0,5578	1,8636	1:3,3	0,3152	0,3942	1:1,5	0,6163	1:1,9
4.	22. 3.	1	9150	1,7277	0,4098	1,3239	1:3,2	0,2310	0,4864	1:1,9	0,3309	1:1,4
5.	23. 3.	1	2600	2,2691	0,5205	1,7486	1:3,3	0,2936	0,6804	1:1,3	0,4820	1:1,6
6.	24. 3.	1	2530	1,5282	0,4143	1,1139	1:2,7	0,2615	—	—	—	—
7.	25. 3.	1	2000	1,7699	0,3870	1,3829	1:3,5	0,2100	0,6688	1:1,7	0,5095	1:2,4
8.	26. 3.	1	3250	1,8399	0,4046	1,4353	1:3,5	0,2206	—	—	—	—
In Summa an 8 Tagen			21550	15,3615	3,7852	11,5763	1:3,05	2,2191	—	—	—	—
Im Durchschnitt			2694	1,9202	0,4731	1,4470	—	0,2811	—	—	—	—
In Summa an 4 Tagen			10400	8,1876	1,8085	6,3191	1:3,38	1,0497	2,6758	1:1,43	1,9389	1:1,8
Im Durchschnitt			2600	2,0469	0,4671	1,5798	—	0,2624	0,6689	—	0,4847	—

Tabelle XI. Duddy. — Dosis: 15 Sommerbrotsche Kapseln pro die = 0,75 Kreosot.

1.	19. 3.	1	2700	1,6321	0,4406	1,1915	1:2,7	0,2774	—	—	—	—
2.	20. 3.	1	1700	1,4014	0,4362	0,9652	1:2,2	0,2961	0,4896	1:1,1	0,3635	1:1,23
3.	21. 3.	1	2100	1,9299	0,5264	1,4035	1:2,6	0,3334	—	—	—	—
4.	22. 3.	1	3000	1,3123	0,4820	0,8303	1:1,7	0,3508	0,3375	1:1,1	0,4194	1:1,19
5.	23. 3.	1	1000	1,3690	0,3191	1,0199	1:2,9	0,2122	—	—	—	—
6.	24. 3.	1	1700	1,2806	0,2979	0,9827	1:3,3	0,1698	0,3495	1:1,16	0,2343	1:1,3
7.	25. 3.	1	1800	1,4271	0,3831	1,0440	1:2,7	0,2404	—	—	—	—
In Summa an 7 Tagen			14000	10,3525	2,9153	7,4373	1:2,55	1,8801	—	—	—	—
Im Durchschnitt			2000	1,4789	0,4165	1,0624	—	0,2686	—	—	—	—
In Summa an 3 Tagen			6400	3,9943	1,2161	2,7782	1:2,28	0,8167	1,3766	1:1,13	1,0171	1:1,27
Im Durchschnitt			2133	1,3314	0,4054	0,9260	—	0,2723	0,4588	—	0,3390	—

Tabelle XIV. Lescheit. — Dosis: 120 Tropfen einer 20⁰/₀ Kreosot-Vasogenlösung pro die — 0,5 gr. Kreosot.

Ver- suchs- tage.	Datum.	Anzahl der Stühle.	Entmenge in gram.	Gesamt- schwefel- säure in gr.	Äther- schwefel- säure in gr.	Sulfat- schwefel- säure in gr.	Verhältnis der Ätherschwefel- säure zur Sulfat- schwefelsäure	Zuwachs der Äther- schwefel- säure.	Äther- rückstand des Destillats.	Verhältnis der Ätherschwefel- säure zum Ätherrückstand.	Kreosot.	Verhältnis des Zuwachses der Ätherschwefel- säure z. Kreosot.
1.	17. 4.	1	1000	0,9758	0,2406	0,7352	1:3,0	0,1130	0,4244	1:1,76	0,3366	1:2,3
2.	18. 4.	1	1720	2,0473	0,3299	1,6174	1:4,9	0,1252	0,7774	1:2,0	0,5931	1:4,7
3.	19. 4.	0	1760	2,1073	0,4578	1,6495	1:3,6	0,2471	1,0003	1:2,1	0,8106	1:3,2
In Summa an 3 Tagen			4470	5,1304	1,0283	4,1021	1:3,55	0,5153	2,2021	1:1,95	1,7404	1:3,3
Im Durchschnitt			1490	1,7101	0,3427	1,3670	—	0,1717	0,7341	—	0,5802	—

Tabelle XV. Langel. — Dosis: 150 Tropfen einer 20⁰/₀ Kreosot-Vasogenlösung pro die = 0,63 Kreosot.

1.	22. 4.	3	600	1,5427	0,4164	1,1263	1:2,7	0,2621	0,6338	1:1,5	0,4950	1:1,9
2.	23. 4.	4	320	0,8928	0,1782	0,6146	1:3,6	0,0959	—	—	—	—
3.	24. 4.	6	450	0,7103	0,1559	0,5544	1:3,6	0,0818	0,2918	1:1,8	0,2278	1:2,6
In Summa an 3 Tagen			1370	3,0758	0,7505	2,3252	1:3,11	0,4429	—	—	—	—
Im Durchschnitt			456	1,0256	0,2502	0,7784	—	0,1476	—	—	—	—
An 2 Tagen			1050	2,2530	0,5724	1,6791	1:2,93	0,3471	0,9256	1:1,6	0,7228	1:2,0
Im Durchschnitt			525	1,1265	0,2862	0,8398	—	0,1735	0,4628	—	0,3614	—

Tabelle XVI. Erdmann. — Dosis: 150 Tropfen pro die einer 20% Kreosot-Vagosenlösung per Clysmä = 0,63 Kreosot.

Ver- suchs- tag.	Datum.	Anzahl der Stühle.	Urinmenge in cem.	Gesamt- schwefel- säure in gr.	Aether- schwefel- säure in gr.	Sulfat- schwefel- säure in gr.	Verhältnis der Aetherschwefel- säure zur Sulfat- schwefelsäure.	Zuwachs der Aether- schwefel- säure.	Aether- rückstand des Destillats.	Verhältnis der Aetherschwefel- säure zum Aetherrückstand	Kreosot.	Verhältnis des Zuwachses der Aetherschwefel- säure zu Kreosot.
1.	18. 4.	2	980	1,6632	0,5754	1,0878	1:1,9	0,491	0,7107	1:1,2	0,5610	1:1,3
2.	20. 4.	2	1260	1,5729	0,5777	0,9953	1:1,7	0,4204	0,9385	1:1,6	0,7969	1:1,9
3.	22. 4.	2	440	0,9979	0,3816	0,6163	1:1,6	0,2818	0,5089	1:1,3	0,4191	1:1,4
4.	23. 4.	2	180	0,5949	0,1708	0,4241	1:2,4	0,1213	—	—	—	—
5.	24. 4.	2	400	1,2187	0,5397	0,6790	1:1,2	0,4178	—	—	—	—
6.	25. 4.	3	420	0,9587	0,4155	0,5432	1:1,3	0,3196	—	—	—	—
7.	26. 4.	2	390	1,1348	0,4074	0,7273	1:1,7	0,2939	—	—	—	—
8.	27. 4.	2	190	0,6956	0,3776	0,3179	1:0,83	0,3081	—	—	—	—
9.	28. 4.	2	250	0,8405	0,3298	0,5166	1:1,6	0,2398	—	—	—	—
In Summa an 9 Tagen			4510	9,6771	3,7696	5,9075	1:1,56	2,8019	—	—	—	—
Im Durchschnitt			501	1,0752	0,4188	0,6564	—	0,3113	—	—	—	—
In Summa an 3 Tagen			2680	4,2330	1,5347	2,6984	1:1,7	1,1114	2,1581	1:1,4	1,7770	1:1,6
Im Durchschnitt			893	1,4110	0,5115	0,8895	—	0,3704	0,7197	—	0,5923	—

Tabelle XVII. Gesamtübersicht derjenigen Urine, bei welchen gleichzeitig die Aetherschwefelsäure- und der Guajakol- resp. Kreosotgehalt bestimmt ist.

Name.	Parurechung pro die.	Tabella.	Urinmenge in cem.	Gesamt-schwefel-säure in gr.	Aether-schwefel-säure in gr.	Sulfur-schwefel-säure in gr.	Verhältnis der Aetherschwefel-säure zur Zufallschwefelsäure.	Zuwachs der Aether-schwefel-säure.	Aether-rückstand des Urins.	Verhältnis der Aetherschwefel-säure zum Aether-rückstand	Guajakol resp. Kreosot.	Verhältnis des Zuwachses der Aetherschwefel-säure z. Guajakol resp. Kreosot.
Lescheit Langel	0,5 Guaj. pur. 0,5 Guaj. pur.	II.	1410	1,8650	0,2948	1,5702	1:3,3	0,1183	0,4185	1:1,4	0,2507	1:2,3
Lescheit Josephwich	4,0 Guaj. carb. 4,0 Guaj. carb.	III. IV. V.	960 1693 490	1,8800 2,3386 1,3860	0,3801 0,9475 0,4637	1,4498 1,3911 0,9223	1:3,81 1:1,46 1:1,99	0,1971 0,7186 0,8251	0,5891 1,4633 2,1136	1:1,58 1:1,54 1:4,6	0,4253 1,2528 1,9889	1:2,1 1:1,7 1:6,1
Tobehn	4,0 Guaj. carb. 0,75 Kreosot in Pillen.	VI. X.	1305 2600	1,4408	0,6883	0,7525	1:1,09	0,5442	3,3879	1:4,84	3,2087	1:5,9
Duddey	0,75 Kreosot in Kapseln.	XI.	2133	2,0469	0,4671	1,5798	1:3,38	0,2624	0,6689	1:1,43	0,4847	1:1,8
Lescheit Langel	15,0 Kreosot carb. 15,0 Kreosot carb.	XII. XIII.	1146 700	2,0377 1,2256	1,4854 1,0976	0,5522 0,1280	1:0,43 1:0,1	1,2816 0,9750	8,2801 6,3507	1:5,5 1:5,8	8,0967 6,2404	1:6,3 1:6,4
Langel	0,5 Kreosot* als Kreosot-Vasogen. 0,63 Kreosot als Kreosot-Vasogen.	XIV. XV.	1490 525	1,7101 1,1265	0,3427 0,2862	1,3670 0,8398	1:3,55 1:2,93	0,1717 0,1735	0,7341 0,4628	1:1,95 1:1,6	0,5802 0,3614	1:3,3 1:2,0
Erdmann	0,63 Kreosot als Kreosot-Vasogen.	XVI.	898	1,4110	0,5115	0,8995	1:1,7	0,3704	0,7197	1:1,4	0,5923	1:1,6

Thesen.

1. Durch das Kreosot und Guajakol wird die Lungenphthise günstig beeinflusst.

2. Das Wesen der Leukaemie beruht in einer Erkrankung des Knochenmarks.

11

12

13

14

15

16

V i t a .

Ich Richard Hensel, Sohn des Kgl. Eisenbahnsekretärs a. D. Carl Hensel und seiner Frau Emma geb. Prowe, evangelischer Konfession, wurde am 3. Februar 1870 zu Bromberg geboren. Meine Schulbildung erhielt ich zuerst auf dem Bromberger Gymnasium, von 1878 an auf dem Kgl. Friedrichs-Kollegium zu Königsberg in Pr., welches ich Ostern 1888 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Ich studierte darauf an der Albertus-Universität, der ich während meiner ganzen Studienzeit angehörte, Medizin, bestand am 15. Februar 1890 das Tentamen physicum, vollendete das Staatsexamen am 31. Januar 1893. Das Examen rigorosum machte ich am 24. Juli 1894. Meiner Dienstpflicht genügte ich im Sommer 1890 als Einjährig-freiwilliger bei dem Grenadier-Regiment König Friedrich Wilhelm I. (2. Ostpr. No. 3) und im Sommer 1893 als einjährig-freiwilliger Arzt bei dem Fuss-Artillerie-Regiment von Linger (Ostpr. No. 1).

Während meiner Studienzeit hörte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Dozenten:

Braun, Caspary, Chun, Dohrn, von Esmarch, Falkenheim, Haase, Hermann, von Hippel, Hurwitz, Jaffe, Lichtheim, Lossen, Lürssen, Nauwerck, Neumann, Ritthausen, Samter, Schirmer, Schneider, Schreiber, Stetter, Stieda, Treitel, Zander.

Allen diesen meinen verehrten Lehrern spreche ich meinen besten Dank aus.



16806

2015