In dieser Hinsicht scheint mir die neuere Zeit, getragen von vielfach allzugrossem therapeutischen Enthusiasmus, weiter zu gehen, als es ohne Berücksichtigung einzelner Vorfragen zweckmässig ist. Und diesen Maassnahmen gegenüber dürfte ein gewisser Rückschlag leicht eintreten ¹⁾).

Die Vorfrage aber, die meiner Ansicht nach zu erledigen ist, lautet, ob bei dem betreffenden Mittel die Herabsetzung der Temperatur durch eine Herabsetzung der Wärmeproduction bedingt ist und ob in letzterem Falle mit der Herabsetzung der Oxydationsprocesse nicht eine Herabsetzung der Thätigkeit des Centralnervensystems verknüpft ist, deren Eintreten oder deren Folgen auf den Verlauf einer längeren Erkrankung von ungünstigem Einfluss sein könnte.

Nachschrift. Herr Privatdocent Dr. Rumpf hat vorliegende Arbeit ganz selbständig ausgeführt. Ihm fällt deshalb die ausschliessliche Verantwortung zu.

Pflüger.

(Aus dem physiologischen Institut zu Christiania.)

Das Vorkommen grosser Mengen von Indoxyl- und Skatoxylschwefelsäure im Harne bei Diabetes mellitus.

Von

Assistent **Jac. G. Otto.**

Indoxylschwefelsäure (thierisches Indikan) kommt nach den Untersuchungen von Heller, Hoppe-Seyler, Jaffé, Baumann u. a. constant oder ziemlich constant in minimalen Mengen im normalen Harne vor und ist sowohl unter normalen wie unter pathologischen Verhältnissen ganz oder theilweise das Indigochromogen

1) Bei dem Kairin hat sich diese Erwägung schon praktisch geltend gemacht, wie ich aus einer Notiz von Rossbach ersehe, der beim Abdominaltyphus den Eindruck erhalten hat, als ob er unter dem Einfluss des Kairin schwerer und länger verlaufe. Die Nebenerscheinungen gerade bei diesem Präparat weisen allerdings sehr auf eine nicht anstrebenswerthe Be-theiligung des Centralnervensystems hin.

desselben. Aus der Harnmenge von 24 Stunden können im Allgemeinen nach der verschiedenartigen Ernährung 0,005—0,020 gr Indigo gewonnen werden, während dieses Quantum bei verschiedenen krankhaften Zuständen bis zu einer täglichen Ausscheidung von 0,05—0,10 ja sogar 0,15 gr steigen kann. Besonders vermehren Verstopfung des Dünndarms und diffuser Peritonit die Indikanausscheidung, während die Krankheiten des Dickdarms keinen Einfluss darauf ausüben. Schliesslich hat man auch bei Leber- und Magencarcinom eine abnorme Indikanausscheidung beobachtet; aber dasselbe ist übrigens auch — wiewohl in minder auffallendem Grade — bei so vielen Krankheiten und oft sogar unter anscheinend normalen Verhältnissen der Fall, dass eine abnorme Zunahme des Indikangehaltes im Harn wenigstens momentan keine besondere diagnostische Bedeutung hat. Doch haben Indigobestimmungen im Harn insofern jedenfalls Interesse, als sie zur Beleuchtung gewisser pathologischer Processe dienen können, was in neuerer Zeit, nachdem das Indol als ein normales Product der Fäulniss von Eiweissstoffen nachgewiesen wurde, eine erhöhte Bedeutung bei Beurtheilung des Stoffwechsels erhalten hat. Ich will deshalb hier einen Fall von Diabetes (schwere Form vor einigen Monaten bei einem jüngeren Manne entstanden) mittheilen, in dem mehrere Tage hindurch eine ausserordentliche Vermehrung des Indikangehaltes gefunden wurde, während der Harn sowohl vorher wie nachher davon fast vollkommen frei war, und während sich gleichzeitig keine bemerkbare Veränderung im Zuckergehalte geltend machte. Die starke Indikanausscheidung steht hier zweifellos mit einer gastrischen Störung in Verbindung, da sie unmittelbar nach Verlauf einer solchen eintraf, aber hat doch besonderes Interesse, da sie sich ziemlich lange nach dem Aufhören derartiger Krankheits-symptome zeigte und noch immer inconstant auftritt.

C. E., 19 Jahre alt, bekam Anfangs September 1883 Diabetes mit starkem Durst, reichlichem Harnlassen, Mattigkeit und Abmagerung. Er wurde zuerst am 13. October 1883 von Prof. Worm Müller untersucht, und die Harnmenge betrug damals täglich 7000 ccm mit einem Zuckergehalt von 8,8%, jedoch ohne Eiweiss und Indikan. Es wurde ihm strenge animalische Diät mit etwas Glutenbrod und ein wenig Gemüse verordnet, unter welcher Behandlung die Zuckermenge bis auf 3% am 2. November 1883 herabgegangen war. In den letzten Tagen stellte sich dann eine

leichte Diarrhöe ein, die jedoch im Laufe von 8 Tagen mittels kleiner Opiumdosen gehoben wurde, so dass die Abführung nachher immer in Ordnung war; niemals Verstopfung. Am 10. November entdeckte ich bei Untersuchung seines Harns auf Eiweiss eine überaus grosse Indikanmenge, weshalb ich mit dem Tagesquantum vom 11.—12. November eine quantitative Indigobestimmung nach Jaffe's Methode mit folgendem Resultat vornahm:

Harnmenge 1517 cem.

Daraus gewonnener Indigo 0,1617 gr.

Ausserdem enthielt der Harn 1,5% Zucker, aber kein Eiweiss und gab starke Phenolreaction. Das Verhältniss der gesammten Schwefelsäuremenge zu der Aetherschwefelsäurequantität war — nach Baumanns Methode bestimmt — wie 8,83:1. Ich verfolgte nun den Indigogehalt des Harns bis zum 7. December mittels 2 Bestimmungen in der Woche; ausserdem wurden fortwährend das Verhältniss der gesammten Schwefelsäure zu der Aetherschwefelsäure, sowie die Zuckermenge und in einem einzelnen Falle die Phenolquantität bestimmt. Die erhaltenen Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt; doch ist zu bemerken, dass sich sämtliche Zahlen mit Ausnahme des Zuckergehaltes auf das in einem Tage gesammelte Harnquantum beziehen:

Datum.	Harnmenge in cem.	Indigo in gr.	Phenol in gr.	Verhältniss der gesammelten zur Aether- schwefelsäure.	Zucker in %.
12./11. 83	1517	0,1617	starke Reaction	8,83:1	1,5
15./11. 83	1532	0,1592	0,1986	8,96:1	1,7
18./11. 83	1494	0,1508	starke Reaction	8,78:1	1,3
21./11. 83	1550	0,1396	do.	9,02:1	2,0
25./11. 83	1496	0,1122	do.	9,27:1	2,8
28./11. 83	1480	0,1003	schwächere do.	9,43:1	1,7
2./12. 83	1504	0,0986	do.	10,08:1	2,3
4./12. 83	1664	0,0824	schwache do.	10,81:1	1,9
7./12. 83	1460	0,0768	do.	10,56:1	1,8

Die Tabelle zeigt einen fortwährend abnehmenden Gehalt von indigobildender Substanz und Phenol, während durchaus keine Relation zwischen der Indigo- und Phenolmenge einerseits und dem Zuckergehalte andererseits vorzukommen scheint. Da die letzten Untersuchungen keine Abnormitäten hinsichtlich der aro-

matischen Stoffe darboten, habe ich die Sache nicht weiter verfolgt. Qualitative Reactionen haben mir jedoch später oft gezeigt, dass der untersuchte Harn auch nachher mehrmals ziemlich bedeutende Quantitäten Indikan enthalten hat, aber andererseits war er auch oft vollkommen von diesem Stoffe frei, so dass sein Auftreten sehr inconstant gewesen ist. Auffallend ist es, dass sich der abnorme Indikangehalt erst dann zeigte, nachdem die erwähnte gastrische Störung ungefähr gehoben war, und auch später zuweilen aufgetreten ist. Ich wäre deshalb — mit jeder möglichen Reservation — nicht abgeneigt anzunehmen, dass das plötzliche Auftreten von Indikan möglicherweise in erster Instanz von Störungen im Darmkanal herrühre, sei es nun mit oder ohne Abhängigkeit von der Zuckerkrankheit, und dass die nachherige inconstante, reichlichere Ausscheidung von Indikan mit dem abnormen Stoffwechsel während der Diabetes in Verbindung stehe, so dass der Organismus nachher nicht im Stande gewesen wäre, die einmal eingetretene Unordnung zu reguliren. Inwiefern die beobachteten Verhältnisse einen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit ausüben können, kann nur durch ein reichliches Material später entschieden werden.

Es könnte vielleicht vermuthet werden, dass ein grosser oder kleiner Theil des bei diesen Versuchen gefundenen Indikan in einer anderen Verbindung als Indoxylschwefelsäure enthalten war, und man musste dann zunächst an die von Schmiedeberg¹⁾ erwähnte hypothetische Indoxylglycuronsäure denken. Ich hatte auch meine Aufmerksamkeit darauf gerichtet und fand, dass dies in einem verhältnissmässig nicht geringen Grad vielleicht der Fall zu sein schien. Der indikanhaltige Harn bildete bald ein blaues Sediment, was man der Indoxylschwefelsäure nicht zuschreiben kann; doch widersprach die bedeutende Verrückung des Verhältnisses zwischen der Gesamtschwefelsäure und der Aetherschwefelsäure dieser Annahme, denn die gefundene Schwefelsäuremenge war nach der Berechnung immer genügend, um den Indigogehalt zu decken. Aber hier können auch andere Verhältnisse — speciell andere gepaarte aromatische Schwefelsäuren — in Betracht kommen, was auch die verhältnissmässig reichliche Indigoausscheidung beim Stehenlassen anzudeuten schien. Um hier möglicherweise einen

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XIV, S. 307.

Anhaltspunkt zu bekommen, habe ich einige Versuche gemacht, indem ich vergleichende Bestimmungen des Zuckergehaltes im Harn durch Polarisation und Titrirung mit Fehling'scher Flüssigkeit ¹⁾ vornahm und schliesslich den Versuch anstellte, ob es sich thun liesse, das indoxylschwefelsaure Kali in wesentlichen Mengen aus dem Harne zu isoliren. Bezüglich der vergleichenden Bestimmung des Zuckergehaltes könnte dieselbe möglicherweise einen Stützpunkt für die Beurtheilung insofern abgeben, als die Titrirung bei Vorhandensein grösserer Mengen von Glycuronsäureverbindungen wahrscheinlich einen höheren Werth für den Zuckergehalt im Verhältniss zu der Polarisation als gewöhnlich ergeben würde. Dies schien auch wirklich der Fall zu sein, da ich fand:

beim Titriren	bei der Polarisation
2,35 % Zucker	2,0 % Zucker
2,83 % „	2,4 % „
3,24 % „	2,8 % „
2,08 % „	1,7 % „

Beim 3. Versuch ergab eine quantitative Bestimmung von Harnsäure 0,043 %, so dass diese demnach nicht vermehrt war; und qualitative Kreatininreactionen zeigten bei allen vier Versuchen, dass dies auch nicht mit Kreatinin der Fall sein konnte. Indess können sich auch andere Stoffe geltend machen, so dass man den erhaltenen Zahlen keine absolute Bedeutung beilegen kann. Prof. Worm Müller hat mir freundlichst mitgetheilt, dass er bei einer grossen Versuchsreihe mit diabetischen Harnen — die später veröffentlicht werden soll — in der Regel ca. 0,32 % mehr Zucker durch Titriren als durch Polarisation gefunden hat. Die oben angegebenen Werthe weichen ja allerdings nicht erheblich davon ab, aber doch etwas, und diese Abweichung ist constant, so dass man darin in Verbindung mit den übrigen Verhältnissen eine Andeutung in der Richtung sehen dürfte, dass verhältnissmässig grössere Mengen Glycuronsäure vorkommen. Dies wird auch für den letzten Versuch dadurch bestätigt, dass der Harn nach längerem Kochen mit aufsteigendem Kühler 0,17 % seiner Reductions-fähigkeit für Kupferoxyd verlor. Leider wurde dieses Verhältniss in den übrigen Fällen nicht geprüft, aber wenn selbst Glycuron-

1) Ich bemerke, dass sämmtliche Zuckerbestimmungen in der vorstehenden Tabelle durch Polarisation ausgeführt sind.

säureverbindungen in vermehrter Menge wirklich vorhanden gewesen wären, so ist das doch eine Frage für sich, die der Zukunft vorbehalten bleibt, ob dieselben mit der Indigoausscheidung etwas zu thun haben.

Um der Sache näher zu kommen, könnte man möglicherweise daran denken, den Harn auszugähren und nach der Gährung versuchen, ob er noch immer Kupferoxyd reducire; aber bei der ausserordentlichen Decomponirbarkeit der Glycuronsäureverbindungen durch alle möglichen Eingriffe versprach ich mir Wenig oder Nichts von einem derartigen Versuche und unterliess ihn deshalb, und dies um so mehr, als ein solcher Versuch im Falle eines positiven Resultates doch Nichts über den Zusammenhang des Indigogehaltes mit Glycuronsäure aufgeklärt hätte.

Ich habe auch mit günstigem Resultat versucht, die Indoxylschwefelsäure als Kalisalz aus dem untersuchten Harne zu isoliren, theils um zu sehen, ob grössere Mengen indigobildender Substanz als das letztere vorhanden sei, theils weil dieser Stoff, soweit mir bekannt, früher nie im reinen Zustande aus menschlichem Harne dargestellt war, sondern nur aus Hundeharn nach Fütterung mit Indol¹⁾. Bei dieser Darstellung habe ich das von G. Hoppe-Seyler²⁾ modificirte Baumann-Brieger'sche Verfahren³⁾ benutzt und den Harn auf folgende Weise behandelt:

Ich sammelte ca. 10 Liter Harn, die ich in mehreren kleineren Mengen erhielt. Jede einzelne Quantität wurde gleich nach dem Empfange zu einem dünnen Sirup eingedampft und mit 95 procentigem Alkohol in einen grossen Kolben hinabgespült, worin sich nach und nach die ganze Menge auf diese Weise sammelte. Die filtrirte alkoholische Lösung wurde dann mit rectificirtem Aether versetzt, und die nach 24 stündigem Stehenlassen abgegossene, klare ätherische Lösung mit einer gesättigten alkoholischen Oxalsäurelösung gemischt, so lange Niederschlag entstand, nachdem beide Flüssigkeiten vorher durch Stehenlassen in einer Kältemischung bis auf ca. 0° abgekühlt waren, worauf der Niederschlag von oxalsaurem Harnstoff so rasch wie möglich abfiltrirt und das Filtrat mit alkoholischer Kalilauge bis zu einer schwachen alkali-

1) Baumann und Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 254.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 7, S. 423.

3) Baumann und Brieger, l. c.

schen Reaction versetzt wurde. Nach dem Abfiltriren des ausgeschiedenen Niederschlages wurde der Aether abdestillirt, der Rest bis zu einem dicken Sirup eingedampft, mit der 20fachen Menge absoluten Alkohols versetzt und dann in einem geschlossenen Kolben an einem kalten Orte 24 Stunden stehen gelassen. Der Niederschlag wurde hierauf abfiltrirt, mit Alkohol ausgekocht und die erhaltene Flüssigkeit behufs Krystallisation stehen gelassen. Das Filtrat wurde mit einem grossen Ueberschuss von Aether gefällt, rasch von den im Anfang gebildeten butterartigen Massen abgossen und dann in die Kälte gestellt. In beiden Lösungen schieden sich dann nach einigem Stehen kleine Mengen einer in Schuppen oder Blättchen krystallisirenden Substanz aus, die sich bei näherer Untersuchung als indoxylschwefelsaures Kali erwies. Es zeigte sich also, dass ein grosser Theil des indigobildenden Stoffes im Harn Indoxylschwefelsäure war, dass aber auch andere indigogebende Stoffe in nicht unwesentlichem Grad in Betracht kamen.

Nach der Entdeckung des Skatol, C_9H_9N , und seinen Derivaten von Brieger, Nencki, Baumann und Bayer¹⁾ hat man einzelne Reactionen im normalen menschlichen Harn auf Skatoxylschwefelsäure, $C_9H_8NOSO_2OH$, zurückgeführt. Harn, der diese Säure enthält, soll nach Jaffé²⁾ durch die Indikanprobe (ohne Chloroform) roth-rothviolett gefärbt werden. Seitdem die Skatoxylschwefelsäure von Brieger³⁾ nachgewiesen und dargestellt wurde, hat diese Ansicht an Wahrscheinlichkeit bedeutend gewonnen, wenn sie auch noch auf keine Weise bewiesen ist. Durch die oben genannte Reaction glaubt man ebenfalls gefunden zu haben, dass normaler menschlicher Harn mehr Skatoxyl- als Indoxylschwefelsäure enthält. Indessen hat Baumann⁴⁾ in der neueren Zeit bei Behandlung des menschlichen Harnes zum Zwecke der Gewinnung

1) Eine Zusammenstellung der Literatur über Skatol findet man in Hoppe-Seyler's Lehrbuch der physiol. Chemie. Berlin 1877—81. S. 845.

2) Virchow's Arch. f. pathol. Anat. etc. Bd. 70, S. 73.

3) Bericht d. deutsch. chem. Ges. Bd. 10, S. 1031; Bd. 12, S. 1985; Bd. 13, S. 2238. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, S. 416.

4) Bericht d. deutsch. chem. Ges. Bd. 13, S. 284.

von aromatischen Oxysäuren einen Stoff in demselben gefunden, der durch Gährenlassen mit Kloakenschlamm Skatol lieferte, und welcher mit der von E. und H. Salkowski ¹⁾ unter den Fäulnisproducten der Eiweissstoffe nachgewiesenen Skatolkohlensäure, C_9H_8NCOOH identisch zu sein scheint. Es dürfte deshalb gegenwärtig noch eine offene Frage sein, ob das Skatolderivat im Harne unter normalen Verhältnissen Skatoxylschwefelsäure, Skatolkohlensäure oder Beide zusammen ist. Soweit mir bekannt, ist Skatoxylschwefelsäure überhaupt mit Sicherheit im Menschenharne nicht nachgewiesen und ich habe deshalb geglaubt, dass die Beobachtungen, die ich im Folgenden mittheilen werde, von einigem Interesse sein könnten. Dieser Fall bezieht sich ebenfalls auf einen Diabetiker, der die Krankheit mehrere Jahre hindurch gehabt hatte und bei welchem sie nach und nach von der leichteren zu der schweren Form übergegangen war. In seinem Harne traten plötzlich verhältnissmässig sehr bedeutende Mengen Skatolchromogen auf, die sich ziemlich lange hielten und noch immer darin vorkommen, wenn auch in bedeutend geringerem Grade als früher. Ich habe im Laufe von 2 Jahren fast wöchentlich Gelegenheit gehabt, den Harn des Betreffenden zu untersuchen, so dass ich mit Bestimmtheit behaupten zu können glaube, dass die skatolbildende Substanz nicht vor dem Zeitpunkte aufgetreten ist, an dem ich sie antraf; denn die Phänomäne waren damals so deutlich, dass ich fast augenblicklich im Reinen darüber war, was ich vor mir hatte. Der Harn gab nämlich bei der Untersuchung auf Eiweiss mit conc. Salpetersäure eine starke rothe Farbe, durch Zusatz von Chloreisen wurde sie intensiver rothviolett-purpurroth und bei Jaffé's Indikanprobe gleichfalls rothviolett. Der rothviolette Farbstoff wurde vom Alkohol aufgenommen und verbreitete beim Erhitzen mit Zinkstaub einen deutlichen fäcalartigen Geruch. Ich untersuchte daher den Harn längere Zeit hindurch, und es ist mir gelungen mit voller Sicherheit das Vorkommen bedeutender Mengen von Skatoxylschwefelsäure neben einem anderen Stoffe, wahrscheinlich Skatolkohlensäure zu constatiren; die letztere jedoch in weit geringeren Quantitäten als die Skatoxylschwefelsäure.

Die folgenden Mittheilungen über den Verlauf der Krankheit

1) Bericht d. deutsch. chem. Ges. Bd. 13, S. 189 u. 2217.

sowie das Material für die Untersuchung verdanke ich auch in diesem Falle Herrn Prof. Worm Müller.

N. N., 33 Jahre alt, datirt seine Krankheit vom December 1880 bis Januar 1881. Er wurde zum ersten Mal Ende Februar 1881 von Prof. Worm Müller untersucht. Das gelassene Tagesquantum war damals 3—3½ Liter, mit einem Zuckergehalt von 5 %, jedoch ohne Eiweiss. Bei ausschliesslich animalischer Diät und medicamentöser Behandlung verbesserte sich sein Zustand rasch, so dass der Zuckergehalt nach einiger Zeit bis auf 0 herabging und sich bis zum Mai 1882 trotz mässigem Genuss von Amylacea dort herum hielt. Im October war der Zuckergehalt auf 1 % gestiegen und verharrte nachher die ganze Zeit auf 1—5 %, obwohl die Brodnahrung seponirt wurde; dagegen war kein Eiweiss vorhanden. Am 26. October 1883 bekam er in Folge einer Erkältung eine heftige Diarrhöe, die jedoch im Laufe einer Woche gehoben wurde, worauf der Stuhlgang normal und das Gesamtbefinden gut war, wenn man berücksichtigt, dass der Patient in den letzten Jahren etwas an Körperkraft abgenommen hatte. Am 2. November 1883 stiess ich auf die oben beschriebenen Phänomäne, und der Harn enthielt dann gleichzeitig eine Spur von Eiweiss. Das Verhältniss der Gesamtschwefelsäure- zur Aetherschwefelsäuremenge war nach einer quantitativen Bestimmung nach Baumann's Verfahren wie 9,07 : 1 und der Harn gab eine ziemlich starke Phenolreaction, während der Zuckergehalt 4 % war. Da ich hier durch quantitative Bestimmungen wenig oder nichts machen konnte, habe ich mich derselben vollkommen enthalten und nur einen endgültigen Beweis für das Vorkommen von Skatoxylschwefelsäure zu liefern versucht, was mir auch auf folgende Weise gelungen ist.

11 Liter Harn wurden nach und nach gesammelt und jede Portion wurde gleich nach dem Empfange zur Krystallisation eingedampft, worauf sie bei gewöhnlicher Temperatur mit absolutem Alkohol stehen gelassen wurde. Nachdem die gesammelten alkoholischen Extracte abfiltrirt waren, wurde nochmals mit absolutem Alkohol extrahirt und die erhaltene Lösung mit der ersten vereinigt. Hierauf wurde die Flüssigkeit durch Abdestilliren eines Theils Alkohol concentrirt und 24 Stunden an einem kalten Orte stehen gelassen, wobei sich eine schmierige Masse ausschied. Der Niederschlag gab nur eine sehr schwache Reaction mit Eisenchlorid,

während die darüberliegende Flüssigkeit verhältnissmässig viel skatolgebenden Stoff enthielt. Die Fällung wurde deshalb mit 90 procentigem Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, während die Lösung, auf ca. 0° abgekühlt, mit einer gleichfalls abgekühlten, gesättigten, alkoholischen Oxalsäurelösung versetzt wurde, solange ein Niederschlag entstand. Derselbe wurde sogleich abfiltrirt, und das Filtrat mit einer alkoholischen Kalilösung schwach alkalisch gemacht. Nach einigem Stehen wurde das gebildete oxalsaure Kali abfiltrirt, ungefähr die Hälfte des Alkohols von dem Filtrat abdestillirt, wobei man darauf achten muss, dass die Flüssigkeit ihre alkalische Reaction bewahrt, und der Rest wurde im Wasserbad vorsichtig concentrirt, indem man hin und wieder einige Tropfen alkoholischer Kalilösung zusetzte. Die ausgeschiedenen Salze wurden nun abfiltrirt und mit etwas absolutem Alkohol ausgewaschen. Das Filtrat wurde bis zur Sirupconsistenz eingedampft, das Residuum schliesslich in einem grossen Ueberschuss von warmem absoluten Alkohol aufgelöst, von den ungelösten Resten abfiltrirt und 24 Stunden kaltgestellt. Dabei schied sich ein krystallinischer Niederschlag aus, der eine relativ grosse Menge skatolgebender Stoffe und Salze enthielt. Nach dem Filtriren wurde derselbe in kochendem Alkohol aufgelöst, kaltgestellt, der ausgeschiedene Niederschlag wieder aufgelöst u. s. w. bis alle Salze entfernt waren und der übrig bleibende krystallinische Rest nur das reine Skatolchromogen enthielt. Auf dieselbe Weise wurde auch aus den alkoholischen Lösungen ein Theil des Stoffes gewonnen, so dass ich schliesslich eine verhältnissmässig grosse Menge, ungefähr 0,8 gr, der reinen Substanz hatte. Das Resultat einer Schwefelsäure- und zweier Stickstoffbestimmungen war:

	Gefunden	Berechnet für $C_9H_8NOSO_2OK$
N	5,37 %	5,28 %
H ₂ SO ₄	36,78 %	37,00 %

Auch die angestellten Reactionen stimmen mit den von Brieger¹⁾ für Skatoxylschwefelsäure angegebenen sehr gut überein; vergl.:

Der Stoff krystallisirt in zusammenhängenden kleinen Knollen, hin und wieder von einer deutlichen, zunächst prismatischen Form unterbrochen. Erhitzt man die Krystalle in einem Reagierglase,

1) Zeitschrift f. physiol. Chem. Bd, 4, S. 416.

so entwickeln sie rothe Dämpfe und das Residuum giebt mit Chlorbaryum einen Niederschlag von Baryumsulfat. Eine wässrige Lösung des Stoffes wurde mit concentrirter Salzsäure roth gefärbt, und nach vorgenommenem Kochen wurde durch Zusatz von Chlorbaryum Baryumsulfat gefällt. Mit Chloreisen trat eine stark violette und mit concentrirter Salpetersäure eine rothe Farbe ein. Nach alledem ist es kaum zweifelhaft, dass man es hier mit Skatoxylschwefelsäure zu thun hat, und dass ihr Vorkommen im Harn jedenfalls unter den beschriebenen Verhältnissen demnach constatirt ist.

Wie Brieger¹⁾ habe auch ich versucht, den Skatolfarbstoff von den verschiedenen, nach der Darstellung des skatoxylschwefelsauren Kali erhaltenen Resten zu isoliren. Dasselbe wird durch Zusatz von $\frac{1}{3}$ Vol. conc. Salzsäure als ein amorpher, rother Niederschlag daraus gefällt, der nach Auswaschen mit Wasser und Aether im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet wurde. Ich habe bei ihm dieselben Eigenschaften constatiren können, die Brieger beschrieben hat, aber das ist auch Alles. Die Elementaranalysen führten zu keinem Resultat, und bei einem Versuche, den Stoff weiter zu reinigen, wurde derselbe decomponirt.

Um zu untersuchen, ob die von Baumann²⁾ besprochene skatolgebende Substanz, möglicherweise mit Salkowski's³⁾ Skatolcarbonsäure identisch, zugegen sein könnte, behandelte ich ungefähr 3 Liter Harn (eine grössere Quantität stand mir leider nicht zur Verfügung) auf die von Baumann (l. c.) angegebene Weise, indem der Harn nach starker Concentration und Zusatz von Essigsäure zunächst mit einer Mischung von 4 Vol. Aether und 1 Vol. absoluten Alkohols geschüttelt wurde. Nachdem der alkoholisch-ätherische Auszug mittels eines Scheidetrichters von dem Uebrigen abgeschieden war, wurde er zur Trockenheit eingedampft, in Wasser aufgelöst und nach dem Filtriren nochmals mit Aether extrahirt. Bei dem Verdunsten desselben blieben einige Tröpfchen eines braunen Oels zurück, das mit concentrirter, rauchender Salpetersäure eine Reaction wie Indol gab und nach 14 tägiger Fäulniss mit Kloakenschlamm einen deutlichen Geruch von Skatol ent-

1) l. c.

2) l. c.

3) l. c.

wickelte. Um für eine nähere Untersuchung genügende Mengen Skatol zu erhalten, war die Quantität zu klein, denn der verarbeitete Harn enthielt bereits sehr wenig skatolgebende Substanz und war gleich nachher eine Zeit lang ganz frei davon, so dass ich mir keine grösseren skatolhaltigen Harnquantitäten verschaffen konnte. Später hat der Harn auch hin und wieder die früher genannten Reactionen gegeben, aber immer inconstant und weniger hervortretend als früher.

Wie in dem einen Falle Skatol-, in dem anderen Indolderivate bei Diabetikern im Harne auftreten können, lässt sich wohl bei dem gegenwärtigen Standpunkte der Forschung kaum auf irgend eine Weise erklären. Im ersten Falle, wo grössere Mengen Indikan ausgeschieden wurden, war die Diabetes bei einem neunzehnjährigen Individuum, das noch verhältnissmässig kräftig war, vor kurzem entstanden, im zweiten Falle, wo das Skatolchromogen auftrat, hatte die Krankheit schon 3 Jahre lang gedauert, von welchem namentlich das letzte die Kräfte des Patienten in nicht geringem Grad herabgesetzt hatte. Bei beiden hatte die Ausscheidung der oben genannten Stoffe unzweifelhaft mit gastrischen Störungen, die beinahe gleichzeitig und bei gleichen Verhältnissen auftraten, in Verbindung gestanden. Dass aber unter solchen Umständen das Indikan vorzugsweise in einem früheren Stadium der Diabetes ausgeschieden werden sollte, Skatolchromogen dagegen in einem späteren, wo Ernährungsstörungen mehr hervortretend waren, darüber liegen zur Zeit gar keine Erfahrungen vor, und übrigens hat es sich gezeigt, dass das Auftreten der genannten Stoffe im Harn bei dieser Krankheit nur ganz ausnahmsweise stattfindet, so dass sie gar nicht als pathognomisch für dieselbe betrachtet werden können. Gegenwärtig kommt man der Erklärung hierdurch nicht näher; jedenfalls aber ist es von Interesse, nachgewiesen zu haben, dass bei anscheinend denselben Verhältnissen das eine Mal Indikan, das andere Skatolchromogen in grösseren Mengen ausgeschieden wurden und hauptsächlich, dass es gelungen ist, den endgültigen Beweis für das Vorkommen der Skatoxylschwefelsäure im Menschenharn zu liefern.