XIX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

25.

Ueber die Umwandlung der Chinasäure in Hippursäure im Organismus der Säugethiere.

Von

Dr. Ernst Stadelmann.

Seitdem zuerst Lautemann¹⁾ die Chinasäure $\left(\text{C}_6\text{H}_7 \begin{Bmatrix} (\text{OH})_4 \\ \text{CO}-\text{OH} \end{Bmatrix} \right)$ durch Reduction mit Jodwasserstoff in Benzoesäure übergeführt, sowie die Bildung von Hippursäure im thierischen Organismus nach Fütterung mit jener Säure beobachtet hat, wird diese letztere Umwandlung in den Lehrbüchern der physiologischen Chemie als hervorragendes Beispiel eines im Organismus sich vollziehenden Reductionsprocesses aufgeführt; besonders, da die Angaben von Lautemann bald darauf namentlich durch die Untersuchung von Matschersky²⁾ und soweit es die Umwandlung selbst betrifft, auch von Meissner und Shepard³⁾ ihre volle Bestätigung fanden. Auch gelang es mehrfach als Quelle der nach dem Genuss verschiedener Pflanzentheile, insbesondere von Früchten, im Harn auftretenden Hippursäure die Chinasäure nachzuweisen.

Lautemann und Matschersky haben ihre Versuche an Menschen und Hunden angestellt und auch an den letzteren eine Ausscheidung von Hippursäure nach Zufuhr von Chinasäure beobachtet. Indess haben sie es unterlassen, den Harn zuvor auf Hippursäure zu untersuchen. — Meissner und Shepard fanden, dass diese

1) Ann. d. Chem. Bd. 125. S. 9.

2) Virch. Arch. Bd. XXVIII. S. 538.

3) Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im thierischen Organismus. Hannover 1866.

Umwandlung nur bei Menschen, Kaninchen und Ziegen, nicht aber bei Fleischfressern (Hunden) stattfindet.

So besteht über diese Frage noch immer ein gewisser Gegensatz zwischen den Angaben der einzelnen Autoren. Ich stellte es mir zur Aufgabe zunächst die erwähnten Verhältnisse mit Hilfe der von Bunge und Schmiedeberg¹⁾ zur Darstellung und quantitativen Bestimmung der Hippursäure in thierischen Bestandtheilen angegebenen Methode nochmals einer Prüfung zu unterwerfen und daran Untersuchungen über die Bedingungen der Umwandlung der Chinasäure in Benzoessäure im thierischen Organismus zu knüpfen.

Um nun bei diesen Untersuchungen ein möglichst reines und sicheres Resultat zu erhalten, kam es darauf an, die Ausscheidung von Hippursäure in dem normalen Harn der Versuchsthiere möglichst zu beschränken. Sehr leicht erreicht man dies in den meisten Fällen bei Hunden, indem man ihr Futter auf Fleisch und Milch beschränkt; schwerer jedoch bei Herbivoren. Meissner und Shepard, welche bei den letzteren die Bildung von Hippursäure auf die mit der Nahrung eingeführte Cuticularsubstanz der Pflanzen zurückführen, empfehlen Fütterung mit Moorrüben. Doch haben sie selbst sowie andere Beobachter auch in diesem Falle öfters Hippursäure im Harn gefunden.

Ganz sicher aber unterdrückt man die Bildung und Ausscheidung von Hippursäure bei Kaninchen, wenn man dieselben auf Milchnahrung setzt; und zwar hat man nicht einmal nöthig, wie ich es anfangs that, ihnen die Milch in den Magen zu injiciren, sondern frisch vom Markte gekaufte Thiere fressen, nachdem man sie einen Tag hat hungern lassen, sehr gern bedeutende Quantitäten von Milch (täglich 350—400 C.-Ctm.).

Ich habe auf diese Weise Kaninchen etwa 3 Monate gehalten, während welcher Zeit sie zwar etwas abmagerten, aber immer munter und gesund blieben. —

Die folgenden Versuche dienten dazu, das Verhalten von Hunden und Kaninchen in Bezug auf die Ausscheidung von Hippursäure nach Zufuhr von Chinasäure in den Magen zu constatiren.

1. Versuch.

Einem kräftigen Hunde, der bei Milch und Fleischnahrung etwa 0,1—0,2 Grm. Hippursäure in 24 Stunden ausscheidet, werden auf einmal 2,0 chinasaures Natrium in den Magen injicirt. Der in den nächsten 88 Stunden gelassene Harn enthält im Ganzen etwa 0,2—0,3 Grm. Hip-

1) Dieses Archiv. VI. 3, 4.

pursäure und 0,2 Grm. Benzoessäure.¹⁾ Es hat also keine Vermehrung der Hippursäure nach Zufuhr von Chinasäure stattgefunden. —

2. Versuch.

Einem anderen Hunde, in dessen 24stündigem Harn etwa 0,015 bis 0,02 Hippursäure gefunden wurde, werden 3,0 Grm. chinasaures Natrium in den Magen gebracht.

Der in mehreren Portionen untersuchte Harn von den nächsten 72 Stunden nach der Injection zeigte ebenfalls nicht die geringste Vermehrung von Hippursäure, auch keine Benzoessäure, da ich diesmal den Essigäther nicht über dem Wasserbad, sondern auf der Platte desselben, also bei einer Temperatur von 35—40° hatte abdunsten lassen.

3. Versuch.

Nach 8 Tagen werden demselben Hunde wieder 3,0 chinasaures Natrium in den Magen gebracht, genau mit demselben Resultate. Bei Hunden findet also nach Einführen von Chinasäure in den Organismus keine vermehrte Ausscheidung von Hippursäure statt.

Ich ging nun zu Experimenten an Herbivoren und zwar Kaninchen über.

4. Versuch.

Ein kräftiges Kaninchen hungert einen Tag und bekommt dann täglich per Schlundsonde 160 C.-Ctm. Milch in den Magen injicirt. Nach 3 Tagen wird der sauer reagirende Urin gesammelt und von 24 zu 24 Stunden auf Hippursäure untersucht. Am vierten Tage wird noch eine geringe Menge von Hippursäure gefunden, vom fünften an absolut keine mehr. Hierauf werden dem Kaninchen mit Milch in zwei Portionen im Laufe desselben Tages 2,0 chinasaures Natrium in den Magen injicirt. Der Harn der nächsten 24 Stunden, von welchem ein kleiner Theil verloren geht, enthält Spuren von Hippursäure. Der Harn der zweiten 24 Stunden enthält dagegen eine bedeutende Menge an Hippursäure (0,2 bis 0,25 Grm.). Der Harn der dritten 24 Stunden enthält wieder fast gar keine Hippursäure mehr (0,002—0,003 Grm.). Auch der Urin der vierten 24 Stunden enthält keine Hippursäure.

5. Versuch.

Kaninchen mit Milch gefüttert. Am 6. und 7. Tage, der Fütterung nur noch. Spuren von Hippursäure (etwa 0,001 Grm.) im Harn. Das

1) Die Benzoessäure war nicht als solche ausgeschieden worden, sondern offenbar durch Zersetzung eines Theils der Hippursäure entstanden, da der zum Ausschütteln der letzteren dienende Essigäther bei der vollen Temperatur des Wasserbades abgedampft worden war. Man darf sich durchaus nicht durch Sparsamkeitsrücksichten verleiten lassen, den Essigäther abzudestilliren, weil dann regelmässig eine theilweise Zersetzung der Hippursäure eintritt, indem aus dem Essigäther Essigsäure gebildet wird.

Thier erhält jetzt 2,0 Grm. chinasaures Natrium in den Magen. Der schwach sauer reagierende Harn enthält in den nächsten 24 Stunden eine minimale Menge von Hippursäure (ca. 0,002 Grm.); in den nächsten 24 Stunden auch nur etwa 0,002 Grm. In den weiteren 24 Stunden wird dagegen eine grössere Quantität von Hippursäure (etwa 0,2—0,25) ausgeschieden. Der Harn der vierten 24 Stunden enthält keine Hippursäure.

6. Versuch.

Milch-Kaninchen; 2,0 Grm. chinasaures Natrium in den Magen. Nach 18 Stunden keine Hippursäure im Harn, ebensowenig nach weiteren 24 Stunden; dagegen war der in den nun folgenden 24 Stunden gesammelte Harn ziemlich reich an Hippursäure (0,220 Grm.).

Die Ausscheidung begann also frühestens 42 Stunden nach Darreichung der Chinasäure.

Durch diese identischen Resultate war es sicher gestellt, dass bei Kaninchen auf Einführen von Chinasäure in den Magen vermehrte Ausscheidung von Hippursäure stattfindet. Auffallend war hierbei freilich *erstens, dass die Menge an Hippursäure so gering war und im entferntesten nicht der Quantität der eingeführten Chinasäure entsprach; und zweitens, dass die Vermehrung der Hippursäure so spät auftrat, d. h. im ersten Falle nach 24 Stunden, im zweiten nach 48 Stunden.

Um den Ort der Umwandlung der Chinasäure in Hippursäure resp. Benzoessäure im Organismus der Kaninchen zu finden, wurde zunächst Chinasäure ins Blut gespritzt; obgleich es von vornherein nicht sehr wahrscheinlich war, dass die Chinasäure im Blut umgewandelt werde; denn wäre dies der Fall, so hätten wir schon bedeutend früher Hippursäure-Vermehrung im Harn bekommen müssen.

7. Versuch.

Einem Kaninchen, das schon seit längerer Zeit auf Milchnahrung gesetzt ist, und dessen Harn keine Hippursäure enthält, werden ungefähr 0,9 neutrales chinasaures Natrium in die Vena jugularis gespritzt. Der Harn nach 24 Stunden enthält etwa 0,001 Hippursäure; nach weiteren 24 Stunden die ungefähr gleiche Menge.

8. Versuch.

Einem Kaninchen werden nach denselben Vorbereitungen 1,0 neutrales chinasaures Natrium in die Jugularis gespritzt. Im Harn danach keine Hippursäure.

Das Blut ist also nicht der Ort der Umwandlung der Chinasäure in Benzoessäure.

Da es nun schon von vornherein, erstens wegen des Gegensatzes von Hunden und Kaninchen, zweitens wegen des späten Ter-

mins der Hippursäure-Vermehrung wahrscheinlich war, dass im Darme die Chinasäure umgewandelt werde, so wurden folgende Experimente in dieser Richtung angestellt.

9. Versuch.

Einem Kaninchen werden, nachdem der Darm am Pylorus unterbunden ist, 3,0 chinasaurer Kalk in den Darm injicirt. Das Thier stirbt nach 8 Stunden. Der Darminhalt und das Blut werden sorgfältig gesammelt, mit Wasser verdünnt, neutralisirt, erhitzt, angesäuert, um die Eiweissstoffe zur Gerinnung zu bringen, und dann colirt. Im Uebrigen wird die Untersuchung nach der angegebenen Methode von Bunge und Schmiedeberg, aber hier auf Benzoessäure, geführt.

Das Resultat ist vollständig negativ; ebenso wird in dem Harn, der für sich untersucht wird, keine makroskopisch nachweisbare Hippursäure gefunden.

10. Versuch.

Einem Milch-Kaninchen werden 3,0 chinasaurer Kalk in den Darm nach Unterbindung des Pylorustheils des Darms injicirt; die Untersuchung wird wie vorher geführt.

Das Resultat ist vollständig negativ: Keine Benzoessäure, keine Hippursäure. Das Thier hatte 25 Stunden gelebt.

11. Versuch.

Einem Milch-Kaninchen werden 1,0 chinasaures Natrium in den Darm nach Unterbindung des Pylorustheils injicirt. Das Thier lebt 20 Stunden.

Untersuchung wie vorher; dasselbe negative Resultat. —

Da es nachgewiesen ist, dass bei der Pankreasverdauung Reductionsprozesse auftreten, so war es möglich, dass auch die Chinasäure durch den Pankreassaft reducirt werde.

Es wurde daher ein Milch-Kaninchen getödtet, das Pankreas herausgeschnitten, zerrieben, mit wenig warmem Wasser vermischt, 2,0 chinasaurer Kalk hinzugefügt und nun bei Körpertemperatur, d. h. 34—37 ° die Mischung stehen gelassen bis nach etwa 18 Stunden ein starker Indolgeruch aufgetreten war. Die Untersuchung konnte keine Spur von Benzoessäure nachweisen. Dasselbe Resultat hatte eine Pankreasverdauung mit einem grossen Ochsenpankreas und 1,0 Grm. chinasaures Natrium.

Es wurden ferner die folgenden Versuche angestellt, um das Verhalten der Chinasäure im Magen kennen zu lernen, obgleich es von vornherein unwahrscheinlich erschien, dass hier die Umwandlung in Benzoessäure stattfinde.

12. Versuch.

Einem Milch-Kaninchen, das ungefähr 2 Tage, um den Magen zu entleeren, gehungert hat, wird das Duodenum am Pylorus unterbunden,

dann mit der Schlundsonde 1,0 chinasaures Natrium in den Magen injicirt. Das Thier lebt 18 Stunden. Der Mageninhalt wird mit dem Blute zusammen, wie bei den Darmversuchen, auf Benzoesäure, der Harn auf Hippursäure untersucht.

Das Resultat ist negativ. Den gleichen Erfolg hatten zwei weitere Versuche, bei welchen die Thiere 20 und 24 Stunden lebten.

Da nun die Chinasäure bei normalen Verhältnissen, ebenso wie die eingeführte Nahrung, wohl kaum 24 Stunden im Magen liegen bleiben wird, so kann man ziemlich sicher annehmen, dass die Chinasäure im Magen nicht umgewandelt wird. —

Aus meinen Versuchen ergibt sich zunächst übereinstimmend mit Meissner und Shepard, dass bei Carnivoren nach Zufuhr von Chinasäure keine Hippursäurebildung stattfindet. Bei Herbivoren tritt nach Einverleibung von Chinasäure in den Magen Hippursäure im Harn auf.

Aber erstens ist die Menge viel geringer als der eingeführten Chinasäure entspricht; denn die gewonnene Hippursäure beträgt nur etwa $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{10}$ der berechneten Menge; und zweitens tritt sie erst nach verhältnissmässig sehr langer Zeit im Harn auf. Die letztere Beobachtung steht im Widerspruch mit den Angaben von Meissner und Shepard, welche meistens schon nach 2—3 Stunden vermehrte Hippursäure gefunden haben. Doch sind diese Angaben wahrscheinlich auf die von ihnen angewandte unsichere Methode zum Nachweis der Hippursäure zurückzuführen, welche es nicht gestattet, die letztere im Harn vor der Fütterung mit Chinasäure mit Sicherheit zu bestimmen. Auch scheinen die beiden Forscher niemals den Harn vor Anstellung der Versuche auf Hippursäure untersucht zu haben. Ebenso wenig theilen sie etwas über die Quantität der gebildeten Hippursäure mit.

Was die Frage nach dem Verbleib der nicht umgewandelten Chinasäure anbetrifft, so lässt sich darüber keine Entscheidung fällen, so lange wir keine Methode zur quantitativen Bestimmung der Chinasäure kennen. Die Ansicht von Meissner und Shepard, dass ein sehr grosser Theil der eingeführten Chinasäure im Blute zu Bernsteinsäure und Kohlensäure oxydirt werde, scheint mir zum mindesten sehr zweifelhaft. Es ist wahrscheinlich, dass die eingeführte Chinasäure auch bei den Herbivoren zum grösseren Theil ungeändert ausgeschieden wird. Von der Annahme müssen wir absehen, dass die Chinasäure nicht in Hippursäure umgewandelt wird, sondern nur eine vermehrte Bildung von Hippursäure anregt. Den Ort der Umwandlung der Chinasäure müssen wir, trotzdem es nicht

gelungen ist, den positiven Beweis dafür zu führen, in den Darm verlegen; denn wie schon mehrmals angeführt ist, beginnt die vermehrte Hippursäureausscheidung sehr spät (erst nach 24—48 Stunden). Es gelang aber niemals, die Thiere nach Unterbindung des Darms länger als 24 Stunden am Leben zu erhalten; sie starben immer, bevor noch die vermehrte Ausscheidung von Hippursäure beginnen konnte. Diese späte Ausscheidung deutet darauf hin, dass die Umwandlung der Chinasäure nur sehr allmählich und zwar im unteren Ende des Darms stattfindet.

Der Pankreassaft hat keinen Einfluss auf die Chinasäure, ebenso wenig die Galle, wie sich aus zwei speciell in dieser Richtung angestellten Versuchen ergab. Ob die Umwandlung im unteren Theile des Darms eine Theilerscheinung der allgemeinen durch Fäulnissvorgänge bedingten Reductionsprocesse ist, oder von einer Wirkung besonderer Drüsensecrete abhängig gemacht werden muss, lässt sich zwar nicht mit Sicherheit entscheiden, doch ist die erstere Annahme die wahrscheinlichere. Jedenfalls müssen wir die Ansicht aufgeben, dass die Reduction der Chinasäure im Blute oder den Geweben des Körpers stattfindet. —

Am Menschen habe ich keine Versuche angestellt, da mein eigener Harn, selbst bei grosser Vorsicht im Genuss der Speisen und bei hauptsächlichlicher Fleischnahrung zu viel Hippursäure enthielt, als dass ich reine Resultate hätte erhalten können.

Strassburg, im Juli 1878.