

Beiträge zur Frage der Entstehung des Indicans im Tierkörper.

Von

Harry Scholz.¹⁾

(Aus dem Universitäts-Laboratorium für medizinische Chemie und experimentelle
Pharmakologie zu Königsberg i. Pr. Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Jaffé.)

(Der Redaktion zugegangen am 29. April 1903.)

Es ist eine experimentell sicher begründete, durch die klinische Beobachtung bestätigte Tatsache, daß durch die Tätigkeit bestimmter Bakterien innerhalb des Darmkanals und außerhalb desselben (z. B. im Empyemeiter) Indol entsteht, und daß das resorbierte Indol im Harn als Indican, d. h. als indoxylschwefelsaures Salz ausgeschieden wird. Über diesen Entstehungsmodus des Indicans besteht heutzutage keine Meinungsverschiedenheit mehr.

Es ist aber ebensowohl für die pathognomonische Wichtigkeit des Indicans von entscheidender Bedeutung als von allgemein biochemischem Interesse, ob neben dem durch bakterielle Zersetzung entstandenen Indol noch andre Quellen des Indicans im tierischen Organismus vorhanden sind. Diese Frage, die bereits von Jaffé²⁾ in seiner grundlegenden Arbeit aufgeworfen wurde, wird von verschiedenen Autoren verschieden beantwortet und wird gerade gegenwärtig in der Literatur lebhaft diskutiert.

Das Fortbestehen der Indicanausscheidung bei hungernden

1) Die obige Arbeit bildet einen Teil der Inaugural-Dissertation des Verfassers, welche am 14. März 1903 der medizinischen Fakultät vorgelegt wurde.

2) Jaffé, Über den Nachweis und die quantitative Bestimmung des Indicans im Harn, Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 3, 1870.

Tieren veranlaßte Jaffé¹⁾ und Salkowski,²⁾ die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, ob nicht vielleicht der Organismus beim Zerfall von Körpereiweiß Indol bilde. Hierfür schienen auch die Versuche von F. Hoppe-Seyler³⁾ zu sprechen, der Indol aus Fibrin entstehen sah, welches unter Äther von allen äußeren Einwirkungen abgeschlossen war, wobei also auch ein Zutritt von Fäulniserregern anscheinend nicht in Frage kam. Von Kuehne⁴⁾ ist aber nachgewiesen, daß die Versuchsanordnung Hoppe-Seylers tatsächlich die Mitwirkung von Bakterien nicht ausschloß. Daher läßt sich dieser Versuch zur Begründung einschlägiger Fragen nicht verwenden. Von weiteren Beobachtungen über die Indicanurie im Hunger seien hier erwähnt die von Müller,⁵⁾ der sowohl beim Hunde wie bei der Katze eine ziemlich beträchtliche Indicanausscheidung feststellen konnte. Allerdings erreichte diese niemals die Größe wie bei Fleischnahrung. Krauß⁶⁾ konstatierte bei 2 hungernden Hunden nur in einem Falle das Weiterbestehen der Indicanurie, beim andern Hunde waren die Indicanmengen dauernd sehr gering, ja zeitweise nur in Spuren vorhanden.

Ist also schon in diesen Tierversuchen ein positiver Beweis schwer zu finden, so gelingt dies noch weniger bei der Betrachtung der Befunde an hungernden Menschen. Zwar fand Luciani⁷⁾ bei dem 30 Tage lang abstinierenden Hungerkünstler Succì sowohl Indol wie Phenol, doch kann man letz-

1) Jaffé, Über die Ausscheidung des Indicans in phys. und pathol. Verhältnissen, Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1872, Nr. 31.

2) Salkowski, Phenolbildende Substanz im Menschenharn, Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1876, Nr. 46.

3) F. Hoppe-Seyler, Über die Prozesse der Gährungen und ihre Beziehung zum Leben der Organismen, Arch. f. d. ges. Phys., 12, 1876.

4) Kuehne, Über Indol aus Eiweiß, Ber. d. dtsh. chem. Ges., Bd. 8, 1875.

5) Müller, Über Indicanausscheidung durch den Harn bei Inanition, Mittlg. aus der Würzburg. Klin., 2, 1886, Ref. Maly, 1886.

6) Krauß, Über die Ausnutzung der Eiweißstoffe in der Nahrung in ihrer Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Nahrungsmittel, Diese Zeitschr., Bd. XVIII, 1894.

7) Luciani, Das Hungern, Hamburg u. Leipzig, 1890; cit. nach Wang, Om Indicanuri.

teren nicht für ein einwandfreies Versuchsobjekt erklären. Tuczek,¹⁾ der einen 22 Tage lang hungernden Geisteskranken untersuchte, fand im Gegensatz zu Luciani keine Vermehrung der aromatischen Produkte. Erst 5 Tage, nachdem sein Patient wieder mit der Nahrungsaufnahme begonnen hatte, gelang ihm der Nachweis von Indican. Ähnliche Ergebnisse erhielt Müller²⁾ bei seinen Untersuchungen an den Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt: beide schieden während der Hungerperiode sehr wenig oder gar kein Indican aus; dieses trat vielmehr auch in diesen Fällen erst nach erneuter Nahrungsaufnahme wieder im Urin auf. Diese Beobachtungen schlossen also mit großer Wahrscheinlichkeit die Abhängigkeit der Indolbildung vom Eiweißzerfall im Hunger aus. Vielmehr erhärtete Müller³⁾ die Entstehung des Indols im Darmkanal auch beim Hungerzustand dadurch, daß er im Hungerkot Indol nachwies. Durch diesen Befund war bewiesen, daß die Darmsekrete auch im Hunger der Fäulnis unterliegen. Auf diese Ursache der Entstehung des Indicans hatte bereits Nencki⁴⁾ hingewiesen; er sagt wörtlich: «daß Salkowski auch bei hungernden Hunden minimale Mengen von Indigo im Harn gefunden hat, erkläre ich mir dadurch, daß die eiweißhaltigen Sekrete der Verdauungsdrüsen auch im Hungerzustande in den Darm ergossen werden und dort der Fäulnis unterliegen, die wahrscheinlich um so intensiver ist, als die Lebenstätigkeit hungernder Tiere herabgesetzt wird.»

In jüngster Zeit ist die Ansicht wieder angefochten worden und zwar vonseiten F. Blumenthals.⁵⁾ Er be-

1) Tuczek, Mittlg. von Stoffwechseluntersuchungen bei abstinenten Geisteskranken, Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankheiten, Bd. 15, 1884.

2) Müller, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen, Arch. f. pathol. Anat., Suppl.-Heft, 1893.

3) Müller, loc. cit., S. 2.

4) Nencki, Vorteilhafte Darstellung des Skatols, Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1878.

5) F. Blumenthal, Über die Ausscheidung von Indoxyl als Zeichen einer Stoffwechselstörung, Festschrift z. 70. Geb. E. v. Leydens, Berlin, 1902.

Auf die nach Abschluß dieser Arbeit erschienene Veröffentlichung von Blumenthal und Rosenfeld (Charité-Ann. XXVII) wird Dr. Ellinger demnächst auf Grund neuer Versuche besonders eingehen.

obachtete auch Indicanbildung bei hungernden Kaninchen, erklärte diese aber wiederum als Folge der Zelltätigkeit des alterierten Organismus. Gegen die Entstehung durch Fäulnis der infolge Mangels an Nahrung abgestoßenen Epithelien spricht nach seiner Meinung die Tatsache, daß der Magendarmtractus bei hungernden Kaninchen noch 25 Stunden nach Beginn des Hungerns voll mit Nahrung wäre, die Möglichkeit des Epithelabfalls also gar nicht gegeben wäre. Es ist indes nicht einzusehen, woraus bei den soeben geschilderten Umständen Blumenthal seine Behauptung ableitet, daß «das Indoxyl kaum durch Darmfäulnis gebildet werde». Die nach 25stündigem Hungern nachweisbare Menge von Nahrungsresten ist doch gerade das geeignetste Material für die zur Indolbildung notwendige Eiweißzersetzung.

Im übrigen wäre eine Entstehung von Indol durch Zellzerfall im Hunger nur dann bewiesen, wenn die Ausscheidung des Indicans beim Hunger größer gefunden würde als bei Nahrungszufuhr, wobei die Behinderung der Eiweißfäulnis durch Kohlehydratnahrung in Betracht zu ziehen wäre, oder wenn sich eine konstante Beziehung zwischen Indicanausscheidung und Zerfall von Körpereiwweiß nachweisen ließe, was bisher nicht der Fall war.

Die endgültige Entscheidung über diese Frage folgt unten bei der Besprechung der neueren experimentellen Untersuchungen im Anschluß an die Mitteilung eigener Experimente.

Für die Indolbildung durch nicht bakterielle Eiweißzersetzung im Organismus sind weiterhin klinische Beobachtungen verwertet worden. Senator¹⁾ sah viel häufiger Indicanvermehrung bei chronischen Krankheiten als bei akuten, vorzugsweise bei sogenannten Konsumptions- und Inanitionskrankheiten, und zwar war die Indicanreaktion um so stärker, je bedeutender die begleitende Anämie war. Dies Verhalten erklärte er wohl, ohne es ausdrücklich auszusprechen, durch den bei Kachexie, Inanition und fieberhaften Zuständen auftretenden Zerfall von Körpereiwweiß. Namentlich wird hierfür

¹⁾ Senator, Über Indican- und Kalkausscheidung in Krankheiten, Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1877.

die in vielen Fällen von Magencarcinom von ihm beobachtete außerordentlich starke Indicanausscheidung herangezogen; begleitende Umstände, wie eventuelle Beteiligung der Nachbarorgane und das Verhalten der Stuhlentleerungen, waren nach Senators Angaben dabei ohne Bedeutung.

Seine Beobachtungen für diesen Punkt wurden durch Brieger¹⁾ und Hennige²⁾ bestätigt, während Häberlin³⁾ nicht zu dem Resultate kam.

Die von Senator bei Pleuritis und Pneumonie gefundene Verstärkung der Indicanreaktion kann man nach dem oben Gesagten dann wohl in seinem Sinne auf Rechnung der febrilen Konsumption setzen, durch welche diese Erkrankungen ausgezeichnet sind. Indessen hatte schon Jaffé einen Zusammenhang der Indolbildung mit fieberhaften Zuständen aufs bestimmteste in Abrede gestellt.

Von weiteren Affektionen, die mit Erhöhung des Eiweißzerfalles einhergehen und von Senator berücksichtigt wurden, ist die progressive Phthise zu nennen. Auch hier konnte Senator stets eine beträchtliche Indicanausscheidung feststellen, besonders wenn das Leiden mit starken Diarrhöen und amyloider Entartung verbunden war. Arth. Blumenthal⁴⁾ schreibt der Indicanurie einen großen prognostischen Wert für Tuberkulose zu; Hand in Hand mit der Verschlechterung des Befindens soll der Anstieg der Indicanmengen gehen. Besonders eingehendes Studium fand die Untersuchung der Indicanurie bei der Tuberkulose im Kindesalter, nachdem Hochsinger⁵⁾ eine starke Indicanreaktion bei tuberkulösen Kindern erhalten hatte. Die Intensität der Reaktion sollte dabei un-

1) Brieger, Über Phenolausscheidung bei Krankheiten und Tyrosingebrauch, Diese Zeitschr., Bd. II, 1878—79.

2) Hennige, Die Indicanausscheidung in Krankheiten, dtsh. Arch. f. klin. Med., Bd. 23, 1879.

3) Häberlin, Über neue diagnost. Hilfsmittel bei Magenkrebs, dtsh. Arch. f. klin. Med., Bd. 45, 1889.

4) Arth. Blumenthal, Produkte der Darmfäulnis bei Tuberkulose, Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 38, Ref. Maly, 1899.

5) Hochsinger, Über Indicanurie im Säuglingsalter, Verhandlg. d. 8. Versamml., der Ges. f. Kinderhkd., Ref. Maly, 1890.

abhängig von Darmsymptomen sein. Kahane¹⁾ schloß sich Hochsingers Ansicht an; die meisten übrigen Autoren²⁾ aber konnten die Mitteilungen Hochsingers nicht bestätigen. Cattaneo³⁾ hielt die Indicanurie bei Kindertuberkulose nur dann für diagnostisch verwertbar, wenn jeglicher Einfluß seitens des Darmkanals oder putriden Prozesse auszuschließen war. Concetti,⁴⁾ der eine große Anzahl von Urinen an Indican untersuchte, sprach der Indicanurie jegliche diagnostische Bedeutung für die Kindertuberkulose ab.

Ähnliche große Abweichungen zwischen den Autoren wie bei der Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Indicanurie und Tuberkulose finden sich auch bei den Angaben über Indicanausscheidung im Diabetes mellitus; bei dieser Krankheit konnte ebenfalls der erhöhte Eiweißzerfall wie in den vorher behandelten Affektionen eine Steigerung der Indicanmengen erwarten lassen. Heller⁵⁾ hatte in Gegensatz zu Schunk⁶⁾ allerdings keinen derartigen Einfluß des Diabetes konstatieren können; wohl aber sah Otto⁷⁾ eine beträchtliche Ausscheidung von Indican bei einem Diabetiker. Der Wert dieser Mitteilung ist aber sehr gering zu schätzen, da der Patient gleichzeitig an Diarrhoe litt, auf die wohl in erster Linie zur

1) Kahane, Über das Verhalten des Indicans bei der Tuberkulose im Kindesalter, cit. nach Wang, Om Indicanuri.

2) Steffen, Jahrbuch. f. Kinderheilkde, Bd. 34, 1891.

Gehling, dasselbe, Bd. 38, 1895.

Modlikowski, dasselbe, Bd. 36, 1893.

Fahm, dasselbe, Bd. 37, 1894.

Zwiebel, Dissertation Bern, 1895, Ref. Maly, 1900.

3) Cattaneo, Beitrag zum Studium der Indicanurie bei Kinderkrankheiten, Ref. Maly, 1898.

4) Concetti, Ricerche sulla Indicanuria, cit. nach Wang, Om Indicanuri.

5) Heller, Die organ. Normalbestandteile des Harns, Arch. f. phys. und pathol. Chem. u. Mikrosk., Bd. 5, 1852.

6) Schunk, cit. nach Wang, Om Indicanuri.

7) Otto, Das Vorkommen großer Mengen von Indoxyl- u. Skatoxylschwefelsäure im Harn bei Diabetes mellitus. Arch. f. d. ges. Phys., Bd. 33, 1884.

Erklärung der starken Indicanreaktion Bezug genommen werden muß.

Neuere Angaben werden im Zusammenhang mit den experimentellen Beiträgen zur Lehre von der nicht bakteriellen Indolbildung zu besprechen sein.

Als einschlägige klinische Beobachtungen seien hier noch einzelne Befunde mitgeteilt, die in Fällen von Glycosurie bei gestörter Leberfunktion von Gilbert und Castaigne¹⁾ erhoben wurden. Diese Autoren konstatierten als begleitendes Symptom neben der (alimentären) Glycosurie stets Indicanurie, welche letztere die Zuckerausscheidung überdauerte, sodaß die Autoren für dieselbe die Störung der Leberfunktionen verantwortlich machten. Diese Auffassung wird auch in einer Publikation von Gilbert und Weil²⁾ vertreten, welche beobachteten, daß die Indicanurie aufhörte, wenn dem Patienten Leberextrakt gegeben wurde. Ein derartiges Verhalten würde allerdings sehr für die im letzten Abschnitt behandelte Auffassung sprechen, wenn alle anderen in Frage kommenden Momente (Darm, Nahrung, medikamentöse Einflüsse) mit absoluter Sicherheit auszuschließen wären.

Ebenfalls hierher gehörig sind die Erfahrungen, die Rosenstirn³⁾ und nach ihm Senator⁴⁾ in Fällen von Morbus Addisonii machten. Beide fanden bei diesem Leiden eine erhöhte Indicanausscheidung; indessen sind auch diesen Befunden solche anderer Autoren mit gegenteiligem Resultat gegenüber zu stellen.

Betrachtet man nunmehr zusammenfassend die vorstehend mitgeteilten pathologischen Befunde, so ist es sehr schwer, dieselben für die Frage nach Art und Ort der Indolbildung zu verwerten. Erstens ist für kaum eine Krankheit oder Gruppe von Krankheiten von den verschiedenen Autoren ein

1) Gilbert u. Castaigne, Inhibitorischer Stillstand der Leberfunktion bei Leberkolik, Ref. Maly, 1899.

2) Gilbert u. Weil, Indicanurie als isoliertes Symptom bei Leberinsuffizienz, Ref. Maly, 1899.

3) Rosenstirn, Die Harnbestandteile bei Morbus Addisonii, Arch. f. pathol. Anat., Bd. 56, 1872.

4) Senator, loc. cit., S. 444.

einheitliches Ergebnis erhalten. Ferner fehlen fast überall genauere Angaben über die Stuhlverhältnisse der Patienten und über die Art der Ernährung. Dieser letzte Punkt ist von ganz besonderer Bedeutung für die Bewertung der Diabetesfälle, bei welchen die Verordnung vorwiegender Fleischdiät selbstverständlich zur Erhöhung der Indicanausscheidung führen muß. Weiterhin wird die Beurteilung einzelner Fälle von Infektionskrankheiten dadurch erschwert, daß die theoretische Vorfrage noch nicht erledigt ist, ob der Erreger der betreffenden Krankheit imstande ist, im menschlichen Organismus Indol zu bilden. Systematische Untersuchungen über diese Frage fehlen leider noch in der Literatur.

Zuletzt ist ein nicht unwesentlicher Faktor für die Sicherheit des Urteils die Art der Bestimmung des Indicans. Die meisten der vorstehend citierten Autoren haben sich mit qualitativer Schätzung begnügt. Diese kann aber zu erheblichen Täuschungen Anlaß geben. Nur wenige klinische Untersuchungen sind durch quantitative Analysen gestützt, die aber gerade zur Entscheidung einschlägiger Fragen unserer Meinung nach unabweisbar in grösseren Reihen notwendig sind.

Die von Wang¹⁾ an Patienten aller Art ausgeführten quantitativen Bestimmungen sind im Zusammenhang mit eigenen klinischen Untersuchungen in meiner Dissertation zusammengestellt.

Da also weder die Beobachtungen an Hungertieren noch die klinischen Erfahrungen bei «Konsumptionskrankheiten» einen ausreichenden Anhalt für die Indolbildung ohne Bakterien liefern, so bleiben als Stütze für diese Lehre nur noch einige experimentelle Untersuchungen kritisch zu würdigen.

Die Reihe dieser Untersuchungen aus den letzten Jahren, welche zu eigenen Versuchen den Anstoß gegeben haben, beginnt mit einer Publikation von Harnack und Fr. v. d. Leyen,²⁾ die im Anschluß an einen beobachteten Fall von Oxalsäurevergiftung mit starker Indicanurie veröffentlicht wurde. Es sei gleich hier bemerkt, daß der erwähnte Vergiftungsfall beim

1) Wang, Om Indicanuri, Christiania, 1900.

2) Harnack u. v. d. Leyen, Über Indicanurie infolge von Oxalsäurewirkung, Diese Zeitschr. Bd. XXIX, 1900.

Menschen für die Beurteilung der Indicanfrage schwerlich in Betracht kommt, weil die Untersuchung des Urins erst drei Wochen nach der Vergiftung geschah, sodann weil nach der Vergiftung neben dem Erbrechen starke Durchfälle auftraten, und zur Zeit der Harnuntersuchung noch Darmstörungen vorhanden waren.

Um die Frage genauer zu untersuchen, führten die Verfasser eine Reihe von Tierversuchen aus und schlossen daraus, daß schon kleine ungiftige Dosen Oxalsäure, in Form ihres Natriumsalzes subkutan dargereicht, Indicanurie hervorrufen, welche nicht von einer Darmstörung abgeleitet werden kann, sondern ihrer Annahme nach aus einer durch die Oxalsäure bewirkten Änderung des Stoffumsatzes hervorgeht. Daß Oxalsäure auf den Stoffwechsel störend einwirkt, werde ja auch dadurch bewiesen, daß nach vergiftenden Dosen die Blutalkalescenz herabgesetzt werde (H. Meyer), daß einzelne Autoren danach Glycosurie auftreten sahen, daß bei chronischer Vergiftung nach Caspary die Knochen nach Art der Rhachitis erkrankten.

Wenn man die Tierversuche von Harnack und Frl. v. d. Leyen näher ins Auge faßt, so erscheinen dieselben wenig beweisend. Bei Kaninchen konnte überhaupt nur ein einziges Mal eine stärkere Indicanreaktion hervorgerufen werden. Handelt es sich in der Tat um eine Stoffwechseländerung, so ist nicht abzusehen, warum dieselbe nicht bei Kaninchen ebensogut wie bei Hunden zur Indolbildung führen soll.

Von andern Autoren (Blumenthal u. a.) ist gerade das Kaninchen zur Entscheidung dieser Frage benutzt worden. Die Hundeversuche sind nur spärlich an Zahl, und wenn man von den Versuchen absieht, in welchen die Oxalsäure als solche per os dargereicht wurde und infolgedessen eine Alteration der Darmschleimhaut nicht auszuschließen, vielmehr sehr wahrscheinlich vorhanden war, so bleiben eigentlich nur zwei allenfalls verwertbare Versuche übrig. In dem einen Fall war nach 0,06 g Natriumoxalat am zweiten Tage, in dem andern nach 0,1 g Oxalat vom zweiten bis vierten Tage eine starke Indicanreaktion notiert. Der eine Hund (Versuch 5) hatte 8 Tage vorher eine ziemlich konzentrierte Lösung von

H_2SO_4 (1:15), der andere (Versuch 8) eine etwas verdünntere (1:40) allerdings schon 4 Wochen vorher per os erhalten. Im Versuch 4 hatte der Hund 0,4 g freie Oxalsäure subkutan erhalten. Die Injektionsstelle fand sich beim Tode des Tieres nekrotisiert, und es konnte sehr wohl das nekrotisierte Gewebe die Quelle der Indolbildung in diesem Fall gewesen sein.

Einen ähnlichen Standpunkt wie Harnack nimmt bezüglich der Oxalsäurewirkung Hildebrandt ¹⁾ ein, der sich mit Untersuchungen über die toxische Wirkung der Oxalsäure beschäftigte. Er erwähnt ganz beiläufig, ohne nähere Angabe der Versuche, daß er nach Oxalsäureinjektion bei Kaninchen Indicanurie eintreten gesehen hat. Die toxischen Wirkungen der Oxalsäure waren *ceteris paribus* stärker, wenn das Versuchstier (Kaninchen) mit Hafer gefüttert wurde. Hildebrandt führt sogar die Ursache dieses Verhaltens auf den von ihm nachgewiesenen Oxalsäuregehalt des Hafers zurück.

Von den Harnackschen Untersuchungen ausgehend, behandelte Lewin ²⁾ auf Veranlassung Blumenthals die Frage der Phenol- und Indicanausscheidung bei künstlich herbeigeführtem Eiweißzerfall durch Phloridzinvergiftung. Die Lehre von der Indigoentstehung auf Kosten von zerfallendem Körpereiweiß findet nach Lewin eine weitere Stütze in dem Nachweise der vermehrten Ausscheidung gepaarter Glycuronsäuren, welche namentlich P. Mayer ³⁾ bei Diabetes und gewissen Intoxikationen, die mit Sauerstoffmangel verbunden sind, beobachtet hatte.

P. Mayer nimmt an, daß die Glycuronsäure in vielen Fällen, so auch im Diabetes, als Produkt unvollkommener Oxydation des im Körper gebildeten Traubenzuckers aufzufassen sei. Die Bildung der Glycuronsäure ist nach Mayer das primäre, die Paarung mit aromatischen Produkten das sekundäre.

¹⁾ Hildebrandt, Über eine experimentelle Stoffwechselabnormität, Diese Zeitschr., Bd. XXXV, 1902.

²⁾ Lewin, Über die Bildung von Phenol u. Indoxyl im intermediären Stoffwechsel und deren Beziehung zur Glycuronsäureausscheidung, Hofmeisters Beitr. zur chem. Phys. u. Path., Bd. I, 1902.

³⁾ P. Mayer, Über die Ausscheidung u. den Nachweis der Glycuronsäure im Harn, Deutsch. med. Wochenschr., 1901.

Im Gegensatz dazu halten Blumenthal und Lewin¹⁾ die Vermehrung der aromatischen Substanzen infolge des erhöhten Eiweißzerfalls, speziell beim Diabetes, für primär. Diese Stoffe verbinden sich dann mit der Glycuronsäure, welche auf diese Weise vor weiterer Verbrennung geschützt wird. Die aromatischen Paarlinge sind Phenol, Indoxyl, Skatoxyl. Baumann²⁾ hatte bereits eine zweite indigobildende Substanz neben der Indoxylschwefelsäure im Harn aufgefunden, welche von Külz³⁾ u. a. als Indoxylglycuronsäure erkannt worden war.

Zur Entscheidung der Frage nach der Entstehung dieser aromatischen Produkte hielt Lewin die Stoffwechselstörung für besonders geeignet, welche nach Darreichung von Phloridzin auftritt. Durch dieses Glukosid wird bekanntlich Glycosurie und vermehrter Eiweißzerfall hervorgerufen, so daß sich ein in dieser Beziehung dem schweren Diabetes ähnlicher Zustand schaffen läßt. Es fragt sich indes, ob nicht für die Beurteilung der Glycuronsäureausscheidung die Anwendung des Phloridzins als ein Mißgriff zu betrachten ist. Denn durch die Arbeiten Cremers⁴⁾ wissen wir, daß Phloridzin jedenfalls in Form einer linksdrehenden Substanz im Harn ausgeschieden wird, und die Möglichkeit, daß Glycuronsäure mit einem Zerfallprodukt des Phloridzins verbunden wird, ist keineswegs mit Sicherheit auszuschließen.

Lewin benutzte als Versuchstiere je 2 oder 3 Kaninchen, die sich in einem gemeinsamen Käfig befanden und deren Harn gemeinsam verarbeitet wurde. Die Untersuchung auf Indican geschah *nur qualitativ*; Phenol wurde *nach der* (später auch bei eigenen Versuchen benutzten) Methode von Kosler und Penny bestimmt; für die Phloridzintage wurde wegen der gleichzeitigen Zuckerausscheidung die Modifikation von Neuberg

1) Lewin, loc. cit. S. 522.

2) Baumann, Zur Kenntnis der aromatischen Substanzen des Tierkörpers. Diese Zeitschr., Bd. I, 1877—78.

3) Külz, Zur Kenntnis der synthet. Vorgänge im tier. Organismus. Arch. f. d. ges. Phys. 30, 1883.

4) Cremer, Chemische und physiol. Studien über das Phloridzin und verwandte Körper. Zeitschr. f. Biol. 36, 1898; 37, 1899.

angewandt. Lewin erhielt nun infolge der Phloridzininjektion sowohl Indican- wie Phenolvermehrung, letztere sogar bis zu 200%. In den phloridzinfreien Tagen war fast nie Indican nachzuweisen, während das Phenol normale Werte zeigte.

Die Versuche an Menschen ergaben für Phenol dasselbe Verhalten, also eine erhebliche Vermehrung durch subkutane Injektion von Phloridzin, dagegen ist eine Wirkung hinsichtlich der Indicanurie niemals beobachtet worden.

Blumenthal¹⁾ kam später gemeinsam mit Rosenfeld noch einmal auf diese Versuche zurück. Er meint, bezüglich der Oxalsäurewirkung könne immerhin eingewendet werden, daß durch die Säure vielleicht Blutungen im Darm entstünden, die dann in erster Linie zur Erklärung der Indicanurie heranzuziehen wären. Er suchte die Beziehungen des Indicans zu vermehrtem Eiweißzerfall in anderer Weise darzutun. Im Hunger sei von den meisten Autoren beim Kaninchen vermehrte Indicanausscheidung beobachtet worden. Bei gesunden, ausreichend ernährten Kaninchen läßt sich nach Harnack²⁾ u. a. Indoxyl nicht oder nur in Spuren nachweisen. Bei überernährten Tieren trat, wie Blumenthal mitteilt, das Indican erst 20—40 Stunden nach dem Beginn des Hungers ein; waren die Tiere vorher im Stickstoffgleichgewicht, so bedurfte es dazu nur einer Hungerzeit von 6 bis höchstens 22 Stunden. Entsprechend war das Verhalten bei Unterernährung der Kaninchen, die schon nach 24 Stunden zur Indicanurie führt. Dieselbe hielt so lange an, als die Nahrung für das jeweilige Körpergewicht unzureichend war. Sie verschwand, wenn das Körpergewicht soweit gesunken war, daß die zugeführte Nahrung nunmehr ausreichte und einen weitem Gewichtsverlust nicht mehr veranlaßte.

Sehr deutlich ließ sich dies Verhalten bei Tieren erkennen, welche sich im Stickstoffgleichgewicht befanden: eine ganz geringe Nahrungsentziehung genügte dann schon, um die Ausscheidung des Indoxyls hervorzurufen. Diese Tatsachen lassen

¹⁾ Blumenthal (u. Rosenfeld), Über Indoxylurie, Arch. f. Physiol. 1902, 3—4.

²⁾ Harnack, loc. cit.

sich nach Blumenthal nur durch die Annahme erklären, daß Indol aus dem zerfallenden Körpereiweiß entsteht, oder daß das Indol im Darm in normalen Mengen gebildet, aber infolge der verminderten Nahrungsaufnahme reichlicher resorbiert wird.

Um diese letzte Möglichkeit auszuschließen, schien Blumenthal der richtigste Weg zu sein, mit einem chemischen Körper künstlich den Eiweißzerfall zu steigern, ohne die Nahrung zu beschränken. Er benutzte dazu ebenfalls, wie vorher Lewin, Phloridzin und hatte stets den von ihm erwarteten Erfolg. Die Indicanurie wurde beträchtlich stärker bei gleichzeitiger Erhöhung der Stickstoffausscheidung. Sobald mit der Injektion des Phloridzins ausgesetzt wurde, stellten sich alsbald die normalen Verhältnisse und Stickstoffgleichgewicht wieder her.

Da in vorstehend skizzierten Untersuchungen die Frage nach der Entstehung des Indicans von neuen Gesichtspunkten aus bearbeitet worden war, so schien eine Nachprüfung der experimentellen Resultate um so mehr geboten, als dieselben durchweg nur auf subjektiver Schätzung des Indicangehalts an der Hand der qualitativen Probe beruhten. Es war mir aber im Laufe meiner Untersuchungen deutlich zum Bewußtsein gekommen, welche Täuschungen die qualitative Schätzung veranlassen kann und wie unerläßlich zur Entscheidung prinzipieller Fragen quantitative Bestimmungen sind, deren Notwendigkeit bereits Jaffé nachdrücklich betont hat.

Eigene Experimente.

Bei meinen Untersuchungen bediente ich mich der Wangschen¹⁾ Bestimmungsmethode mit den von Dr. Ellinger²⁾ angegebenen Modifikationen.

1) Wang, Om Indicanuri.

2) Ellinger, Zur Methodik der Indicanbestimmung, Diese Zeitschr. 1903.

a) Versuche mit Kaliumoxalatinjektionen.

Versuch I.

1 großer Hund. Nahrung 500 g Brot, 250 g Speck.

Tag	Harn- menge ccm	Spez. Gew.	Indigo		Bemerkungen
			qual.	quant.	
1902					
Jan. 29.	990	1011	Spur	—	
30.	550	1022	—	—	
31.	840	1019	—	—	0,03 kal. oxal.
Febr. 1.	1220	1010	—	—	
2.	1240	1013	—	—	
3.	785	1015	—	—	
5.	330 ¹⁾	1008	—	—	0,1 kal. oxal.
6.	1360	1009	mäßig	7,5 mg	
7.	300 ¹⁾	1015	—	—	
8.	1110	1014	—	—	
9.	920	1006	—	—	
10.	650	1008	—	—	

Versuch II.

1 große Hündin. Nahrung 500 g Brot, 250 g Speck.

Tag	Harn- menge ccm	Spez. Gew.	Indigo		Bemerkungen
			qual.	quant.	
1902					
Jan. 29.	1056	1010	—	—	
30.	590	1020	mäßig	14,3 mg	
31.	900	1017	»	13 »	0,03 kal. oxal.
Febr. 1.	1245	1013	»	6,7 »	
2.	1100	1015	Spur	—	
3.	990	1015	—	—	
4.	1240	1011	—	—	
5.	820	1009	Spur	—	0,1 kal. oxal.
6.	1150	1013	mäßig	10 mg	
7.	765	1018	—	—	
8.	1250	1012	—	—	
9.	1070	1010	Spur	—	
10.	960	1013	—	—	

1) Etwas Harn verloren.

Versuch III.

1 Hund. Nahrung 500 g Brot, 250 g Speck.

Tag	Harn- menge ccm	Spez. Gew.	Indigo		Bemerkungen
			qual.	quant.	
1902					
Juli 16.	340	1025	zieml. stark	7,8 mg	
17.	266	1028	deutlich	2,9 »	0,1 kal. oxal.
18.	320	1023	»	2,6 »	0,1 » »
19.	500	1029	mäßig	0,9 »	0,1 » »
20.	490	1026	—	—	
21.	280	1021	—	—	
22.	310	1024	—	—	

Versuch IV.

1 Hund. Nahrung 500 g Brot, 250 g Speck.

Tag	Harn- menge ccm	Spez. Gew.	Indigo		Bemerkungen
			qual.	quant.	
1902					
Juli 16.	320	1043	stark	23,7 mg	
17.	320	1032	mäßig	4,5 »	0,1 kal. oxal.
18.	550	1027	»	4,4 »	0,1 » »
19.	880	1016	»	2,7 »	0,1 » »
20.	400	1017	—	—	
21.	420	1029	—	—	
22.	620	1022	—	—	

Der Urin wurde in allen Fällen 3 mal am Tage aufgefangen und gesammelt.

Aus vorstehenden Tabellen läßt sich erkennen, daß eine Steigerung der Indicanausscheidung über die Norm durch Oxalsäure nicht hervorgerufen wird. Zwar ist die Indicanmenge im Versuch I ein einziges Mal bestimmbar und zwar am Tage nach einer Oxalatinjektion, aber der erhaltene Wert (7,5 mg) ist so gering, daß er durchaus noch innerhalb der normalen Grenzen liegt. Deutlicher zeigt der zweite Versuch, daß nach Oxalsäureinjektion keine Vermehrung der Indicanmengen ein-

tritt. Die Hündin hatte an zwei Normaltagen 14,3 und 13 mg ausgeschieden, am darauffolgenden Tage ergab sich nach der Injektion von 3 cg nur 6,7 mg Indigo. Zwar steigt die Indicanmenge nach der zweiten Einspritzung bis zu 10 mg, aber dieser Wert reicht noch nicht an die an normalen Tagen ausgeschiedenen Mengen heran.

In den Versuchen III und IV bilden die Indicanwerte trotz 3 mal hintereinander erfolgter Injektion von 0,1 g oxalsaurem Kalium eine absteigende Reihe, die in den letzten Tagen bei 0 anlangt und auf dieser Höhe bleibt. Es fällt auf, daß gerade an den Oxalsäuretagen die geringsten Indicanmengen ausgeschieden werden. Der Allgemeinzustand der Tiere war gut, sie zeigten keine Zeichen einer Stoffwechselanomalie.

Mit ebenso großer Sicherheit geht der Mangel jeglichen Einflusses der Oxalsäure aus den folgenden Versuchen hervor:

Versuch V.

Kaninchen. 3420 g Gewicht. Nahrung 400 g Mohrrüben, 200 g Brot.

Tag	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Indigo		Bemerkungen
			qual.	quant.	
1902					
Mai 7.	280	1021	stark	16,4 mg	
8.	160	1020	deutlich	mißlungen	
9.	205	1017	»	3,6 mg	
10.	130	1026	»	2,7 »	
11.	170	1019	»	3,9 »	Gewicht 3390 g
12.	156	1017	—	—	0,05 kal. oxal.
13.	235	1013	mäßig	3,7 »	
14.	225	1014	»	1,6 »	Durchfall, Futter zurückgel.
					0,05 kal. oxal.
15.	120	1018	spärlich	nicht bestimmbar	
16.	120	1023	—	—	Gewicht 3315 g

Versuch VI.

Kaninchen. 3610 g Gewicht. Nahrung 400 g Mohrrüben, 200 g Brot.

Tag	Harn- menge ccm	Spez. Gew.	Indigo		Bemerkungen
			qual.	quant.	
1902					
Mai 8.	200	1017	—	—	
9.	200	1015	—	—	
10.	115	1022	—	—	
11.	184	1014	—	—	Gewicht 3610 g
12.	144	1022	—	—	0,05 kal. oxal.
13.	184	1014	—	—	Gewicht 3460 g
14.	150	1016	mäßig	0,78 mg	Durchfall; 0,05 kal. oxal.
15.	160	1016	»	0,85 »	Durchfall
16.	114	1017	—	—	Gewicht 3510 g

Im Versuch V hatte am Tage der ersten Oxalsäureinjektion das Kaninchen kein Indican ausgeschieden, nachdem die Mengen in den vorhergehenden Tagen von 16,4 mg bis auf 2,7 mg heruntergegangen waren. Die erste Injektion bewirkte nun wieder einen Anstieg auf 3,7 mg — also einen Wert, der kleiner als die meisten der vorhergehenden ist. Nach der zweiten Injektion dagegen fällt schon die qualitative Probe fast negativ aus; eine quantitative Bestimmung ist gar nicht möglich.

Im Versuch V und VI traten vorübergehend Darmstörungen auf. Der Harn des im Versuch VI benutzten Kaninchens war stets indicanfrei, auch nach der Oxalsäureinjektion am 12. Mai, dagegen trat etwas später zugleich mit Durchfällen eine schwache Indicanreaktion auf. Am 14. waren 0,78 mg ausgeschieden, am 15. nach der zweiten Injektion 0,85 mg. An beiden Tagen waren die Faeces diarrhoisch. Am 16. ist das Befinden wieder normal. Will man den minimalen Mengen, die noch nicht ein Milligramm pro Tag betragen, überhaupt irgend welche Beachtung schenken, so sind

sie wohl am wahrscheinlichsten mit den diarrhoischen Entleerungen in Verbindung zu bringen.

Durch die angeführten quantitativen Bestimmungen ist wohl die von Harnack und Frl. v. d. Leyen¹⁾ behauptete Indicanvermehrung nach Darreichung von Oxalsäure mit Sicherheit widerlegt. Damit ist gleichzeitig die Annahme Hildebrandts²⁾ erledigt, daß die vermehrte Indicanausscheidung bei Haferfütterung auf den Oxalsäuregehalt des Hafers zurückzuführen sei. Vielmehr scheint die starke Indicanurie bei Haferfütterung von dem Eiweißreichtum dieser Getreideart herzurühren.

b. Über die Indican- und Phenolausscheidung nach Phloridzindarreicherung.

Hierüber sind im ganzen 5 Versuche angestellt. Bevor dieselben beendet waren, erschien eine Arbeit von P. Mayer,³⁾ die den gleichen Gegenstand behandelte und auch direkt an die Lewinschen Versuche anknüpfte. Mayer sah keinen Einfluß des Phloridzins auf die Indicanausscheidung. Er meint, die Indicanurie bei den Versuchstieren Lewins wäre vielleicht durch die Unterernährung hervorgerufen worden. Außerdem hält er die Versuchsanordnung Lewins aus dem Grunde nicht für zweckmäßig, weil eine genaue Kontrolle nach seiner Ansicht ausgeschlossen ist, wenn 2 oder 3 Kaninchen gemeinsam gefüttert werden und der Mischharn aller 3 Tiere zur Verarbeitung kommt.

Mayer kommt auch für die Phenolausscheidung nach Phloridzin zu anderen Resultaten als Lewin, und zwar ist die Differenz in den Ergebnissen der beiden Autoren außerordentlich beträchtlich. Lewin hatte Vermehrung bis zu 200 % gefunden, Mayer konnte niemals eine Steigerung feststellen. Die hohen Werte Lewins lassen sich nach Mayers Ansicht

¹⁾ Harnack, loc. cit.

²⁾ Hildebrandt, loc. cit.

³⁾ Mayer, Über Glycuronsäureausscheidung, Arch. f. Physiol., 1902, S. 3—4.

nicht durch Unterernährung erklären, da Salkowski¹⁾ bei hungernden Kaninchen niemals Phenolausscheidung beobachtet habe.

Bei meinen Untersuchungen benutzte ich, wie Lewin, zur Phenolbestimmung die Methode von Kosler und Penny;²⁾ an den Phloridzintagen wurde die Modifikation von Neuberg³⁾ benutzt.

Bevor die Resultate der Tierexperimente mitgeteilt werden, sei noch ein Versuch erwähnt, der zur Entscheidung der Vorfrage angestellt wurde, ob vielleicht die ungewöhnlich hohen Phenolwerte Lewins auf ein phenolartiges flüchtiges Spaltungsprodukt des Phloridzins selbst zu beziehen seien. Es war sehr wohl denkbar, daß ein solches Spaltungsprodukt entweder im Organismus selbst oder bei der Destillation des Harns mit Säuren entsteht.

2 g Phloridzin wurden in 200 ccm Wasser gelöst, 10 ccm Schwefelsäure zugesetzt und nach Kosler und Penny bzw. Neuberg behandelt. Die Titration in einem aliquoten Teil des Destillats ergab nur einen Jodverlust von $\frac{3}{10}$ ccm, eine Bindung von Jod war also nicht erfolgt. Der Rest des Destillats, ca. 800 ccm, wurde mit 80 ccm Natronlauge versetzt, eingedampft, angesäuert, mit der doppelten Menge Wasser aufgefüllt, 3 mal mit Äther geschüttelt und abdestilliert. Der Rückstand wurde auf Phenol untersucht; ein positives Resultat war nicht zu erzielen. Der Rückstand war stark sauer und hatte einen sehr stechenden Geruch.

Die Versuche mit künstlicher Spaltung des Phloridzins wurden nicht wiederholt, da sie nach den Ergebnissen der inzwischen abgeschlossenen Fütterungsversuche an Kaninchen überflüssig erschienen.

1) Salkowski, Phenolbildende Substanz im Menschenharn, Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1875, Nr. 46.

2) Kosler u. Penny, Über die maßanalytische Bestimmung der Phenole im Harn. Diese Zeitschr., Bd. XVII, 1893.

3) Neuberg, Über die quant. Bestimmung des Phenols im Harn, Diese Zeitschr., Bd. XXVII, 1899.

Versuch VII.

Tag	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Indigo mg	Phenol mg	Trommer	Polarisation	Bemerkungen
1902								
Mai 21.	2470	200	1011	1,58	4,7	—	—	
22.	2440	250	1011	0,87	6,2	—	—	
23.	2430	210	1011	2,2	4,5	—	—	
24.	2420	200	1012	—	3,9	—	—	
25.	2415	260	1010	—	2,4	—	—	
26.	2420	205	1010	—	2,5	—	—	0,75 g Phlor.
27.	2630	250	1014	—	2,5	+	1,5 ⁰ / ₁₀ r.	
28.	2370	270	1009	—	mißlungen	—	—	
29.	2690	205	1009	1,2	1,8	—	—	0,75 g Phlor.
30.	2360	275	1012	—	1,0	+	1 ⁰ / ₁₀ r.	
31.	2350	255	1012	1,3	1,8	—	—	
Juni 1.	2350	186	1010	—	1,6	—	—	

Versuch VIII.

1 Kaninchen. Nahrung 300 g Mohrrüben.

Tag	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Indigo mg	Phenol mg	Trommer	Polarisation	Bemerkungen
1902								
Mai 21.	2915	360	1013	4,7	5,7	—	—	
22.	2820	175	1013	4,0	5,2	—	—	
23.	2835	100	1012	2,9	5,4	—	—	
24.	2710	280	1013	3,4	2,4	—	—	
25.	2650	250	1012	1,1	4,0	—	—	
26.	2680	300	1014	1,8	2,8	—	—	0,75 g Phlor.
27.	3000	140	1020	1,1	2,5	+	1,4 ⁰ / ₁₀ r.	
28.	2740	260	1010	—	mißlungen	—	—	
29.	2950	320	1017	3,2	2,6	—	—	0,75 g Phlor.
30.	2700	220	1012	—	1,3	+	1 ⁰ / ₁₀ r.	
31.	2640	295	1015	2,1	2,9	—	—	
Juni 1.	2660	176	1012	—	1,7	—	—	

Versuch IX.

1 Kaninchen. 300 g Kartoffeln. Untersuchung in 3 Perioden.

Tag	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Indigo mg	Phenol mg	Zucker		Bemerkungen
						Trommer	Polarisation	
a) Vorperiode.								
1902								
Juni 25.	2210	94	1026	} 2,0	9,2	—	—	1,0 Phlor.
26.	2210	70	1023			—	—	
27.	2210	108	1028			—	—	
b) Phloridzinperiode.								
28.	2120	70	1033	} 2,5	5,4	+	1,4 ‰ r.	1,0 Phlor.
29.	2185	105	1043			+	1,68 ‰ r.	1,0 Phlor.
30.	2140	102	1037			+	1,8 ‰ r.	Futter zurückgelassen
c) Nachperiode.								
Juli 1.	2125	73	1028	} —	6,6	—	—	leichter Durchfall nicht gefressen
2.	2085	60	1029			—	—	
3.	2135	60	1031			—	—	

Es geht aus allen Versuchen, übereinstimmend mit den Ergebnissen Mayers, hervor, daß durch Phloridzininjektion eine Vermehrung des Indicans und Phenols nicht eintritt. Das Phenol nimmt ständig an Menge ab und erreicht gegen Ende des Versuchs die geringsten Werte. Das würde mit der von P. Mayer erwähnten Behauptung Salkowskis, daß Kaninchen im Hunger kein Phenol ausscheiden, vielleicht in der Weise zu vereinigen sein, daß die Nahrung für die Tiere nicht ausgereicht hat, sie sich also gewissermaßen wie hungernde verhielten. In der Tat kann man eine ständige, wenn auch geringe Abnahme des Körpergewichts wahrnehmen (mit Ausnahme je zweier unerklärbarer Anstiege in Versuch VII und VIII).

Die Verhältnisse der Indicanausscheidung entsprechen den für Phenol erhaltenen Befunden; die nachgewiesenen Mengen repräsentieren auch im Höchstfall sehr geringe Werte.

Blumenthal hat in seinen Versuchen großes Gewicht darauf gelegt, daß die Versuchstiere sich im Stickstoffgleich-

gewicht befanden, um wirklich jeden andern Faktor, wie Hunger, Unterernährung neben Phloridzin ausschließen zu können. Allerdings ist der Stickstoffgehalt der Nahrung nicht bestimmt worden, sodaß es zweifelhaft erscheint, ob in seinen Versuchen wirklich Stickstoffgleichgewicht bestand und vom Organismus selbst kein N hergegeben wurde.

Für unsere Versuche schien diese Versuchsanordnung nicht erforderlich, denn wenn wirklich das Phloridzin eine Wirkung in Blumenthals Sinne gehabt hätte, so wäre diese auch neben der durch Unterernährung hervorgerufenen Vermehrung bei der quantitativen Bestimmung in die Erscheinung getreten.

Die Beobachtung der Schwankungen des Indicangehalts durch quantitative Analyse bot auch die Möglichkeit, den Einfluß der Phloridzinwirkung bei hungernden Tieren zu prüfen, also unter den Bedingungen, welche nach Ansicht Blumenthals und seiner Mitarbeiter die günstigsten für die Indicanvermehrung sein mußten. Im Hungerzustande ließ sich ja unbedingt durch Phloridzininjektion eine Erhöhung des Eiweißzerfalls herbeiführen.

Es wurden deshalb zwei Versuche an hungernden Kaninchen angestellt. Die Resultate dieser für die von Blumenthal vertretene Ansicht entscheidenden Versuche finden sich in folgenden Tabellen.

Versuch X.

Tag	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Indigo		Trommer	Polarisation	Bemerkungen
				qual.	quant.			
1902								
Juni 2.	3300	342	1010	sehr stark	28,2mg ¹⁾	—	—	
3.	3220	104	1014	» »	8,4 »	—	—	
4.	3160	108	1013	» »	10,1 »	—	—	0,75 g Phlor.
5.	3090	174	1024	deutlich	3,6 »	+	1,08 % r.	0,75 » »
6.	2980	140	1035	stark	13,6 »	+	1,7 % r.	0,75 » »
7.	2830	83	1047	»	5,04 »	+	2,0 % r.	
8. 9.	2700	66	1047	»	11,3 »	—	—	
10.	2730	65	1044	sehr stark	16,97 »	—	—	

¹⁾ Die hohen Werte am ersten Versuchstag in Versuch X und XI sind wohl als Nachwirkung der vorausgegangenen Haferfütterung zu be-

Versuch XI.

Tag	Körper- gewicht g	Harn- menge ccm	Spez. Gew.	Indigo		Trom- mer	Polar- isation	Bemerkungen
				qual.	quant.			
1902								
Juni 2.	3460	267	1019	deutlich	mißlungen	—	—	
3.	3390	152	1029	sehr stark	26,4 mg	—	—	
4.	3350	87	1022	deutlich	14,5 »	—	—	0,75 g Phlor.
5.	3230	152	1029	stark	11,6 »	+	1,9 % r.	0,75 » »
6.	3100	95	1028	deutlich	6,2 »	+	2,2 % r.	0,75 g »
7.	2970	100	1037	»	4,6 »	+	2,3 % r.	
8. 9.	2840	104	1040	stark	11,1 »	—	—	
10.	2840	66	1047	»	11,0 »	—	—	

Beide Kaninchen schieden während des Versuchs meistens bedeutende Mengen Indican aus, doch waren Schwankungen in ziemlich weiten Grenzen vorhanden. An den Phloridzintagen war eine Vermehrung nicht zu erkennen; im Versuch X bringt wohl der zweite Phloridzintag gegenüber dem ersten eine erhebliche Steigerung, aber die erreichte Zahl wird von Werten, die an normalen Tagen erhalten sind, zum Teil beträchtlich überschritten. Sie fällt, wenn man die bedeutenden Schwankungen an den Normaltagen berücksichtigt, um so weniger ins Gewicht, als bereits am folgenden Tage trotz wiederholter Phloridzindarreichung die Indicanmenge erheblich gesunken ist, um in der Nachperiode wieder sehr anzusteigen.

Die plötzliche Vermehrung am zweiten Tag des eigentlichen Versuchs (X) dürfte also wohl kaum als ein positiver Beweis für die Wirkung des Phloridzins im Sinne Blumenthals aufzufassen sein.

Noch offener ist die Wirkungslosigkeit des Phloridzins im letzten Versuch. Zufällig sind hier an den Phloridzintagen die geringsten Zahlen des ganzen Versuchs erhalten worden, also ein ähnliches Verhalten wie für Oxalsäure im Versuch III und IV.

trachten, bei welcher ich im Gegensatz zu den Angaben von Peurosch (Dissert., Königsberg 1877) fast stets hohe Indicanwerte fand.

Fasse ich nunmehr die Ergebnisse der gesamten Versuche zusammen, so geht daraus hervor, daß eine Vermehrung der Indican- bzw. Phenolausscheidung durch künstlich hervorgerufenen Eiweißzerfall nicht anzunehmen ist, daß diese auf die Oxalat- und Phloridzinversuche gestützte Behauptung anderer Autoren der Nachprüfung durch quantitative Bestimmungen nicht standhält.

Das Ergebnis der experimentellen Untersuchungen entspricht also durchaus der durch die kritische Betrachtung und durch die klinischen Beobachtungen zu gewinnenden Anschauung, daß eine Steigerung der Indicanurie durch andere Ursachen als durch Fäulnisvorgänge (bzw. bakterielle Zersetzungen) nicht bewiesen ist.
