

Die aromatischen Verbindungen im Harn und die Darmfäulniss.

Von

E. Baumann.

(Der Redaktion zugegangen am 31. October 1885.)

Die bis jetzt im Organismus der höheren Thiere aufgefundenen Verbindungen der aromatischen Reihe entstammen entweder dem Eiweiss, welches bestimmte aromatische Atom-complexe enthält, oder den in der Pflanzennahrung aufgenommenen Benzolderivaten.

Alle im Harn der Fleisch fressenden Thiere aufgefundenen aromatischen Bestandtheile lassen sich ohne Zwang auf das im Körper der Thiere umgesetzte Eiweiss beziehungsweise auf dessen Spaltungsprodukte zurückführen.

Eine Bildung aromatischer Stoffe aus Kohlehydraten, Fetten oder anderen Verbindungen der Fettreihe scheint, wenigstens bei allen höheren Thieren, durchaus ausgeschlossen zu sein. Substanzen wie Acetessigäther oder Brenztraubensäure, welche ausserhalb des Thierkörpers durch Condensation leicht in aromatische Verbindungen übergeführt werden können, zeigen keine ähnliche Umwandlung, auch wenn sie in grösseren Mengen dem thierischen Stoffwechsel zugeführt werden. Das Brenzcatechin, welches als Aetherschwefelsäure im Harn der pflanzenfressenden Thiere und des Menschen stets enthalten ist, kann, wie Hoppe-Seyler gezeigt hat, aus den meisten Kohlehydraten beim Erwärmen mit Alkalien oder mit Wasser allein in merkbarer Menge gewonnen werden. Sein Vorkommen im Harn ist dagegen stets unabhängig von den Kohlehydraten

des Thierkörpers und ausschliesslich bedingt durch bestimmte dem letzteren von aussen zugeführte aromatische Stoffe ¹⁾. Bei den zu verschiedenen Zwecken von mir und vielen Anderen in den letzten Jahren ausgeführten Fütterungsversuchen sind fast alle typischen Verbindungen ²⁾ der Fettreihe in den Kreis der Beobachtung gezogen worden; dabei hat in keinem Falle die Bildung von Benzolderivaten aus den Verbindungen der Fettreihe im Thierkörper nachgewiesen werden können.

Der an die Spitze dieser Mittheilung gestellte Satz enthält somit ein ganz allgemeines Ergebniss der neueren Stoffwechselversuche, das mit den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen durchaus im Einklange steht. Es ist freilich nicht zu verkennen, dass ein solcher Schluss mit voller Sicherheit erst dann gezogen werden kann, wenn erschöpfende Untersuchungen über alle in Betracht kommenden Stoffe vorliegen. Allein ein solcher Abschluss kann nicht leicht erreicht werden, dagegen giebt es auch noch andere Umstände, welche mit jener Schlussfolgerung im Einklange stehen, so namentlich die bis jetzt ausnahmslos gemachte Erfahrung, dass in wässerigen Lösungen durch Oxydationsprozesse allein aus den Verbindungen der Fettreihe niemals Benzolderivate gebildet werden. Auch bei den Gährungen, sei es dass sie durch lösliche Fermente oder durch Fermentorganismen bewirkt werden, ist bis jetzt die Bildung aromatischer Verbindungen aus Substanzen der Fettreihe niemals beobachtet worden.

Vergleicht man die Bildung der aromatischen Verbindungen in den Pflanzen mit den Bedingungen, unter welchen solche Substanzen im Leibe der höheren Thiere entstehen, so ergiebt sich gerade hierbei einer der wenigen scharf her-

¹⁾ Baumann, Pflüger's Archiv, Bd. 13, S. 63. — Preusse, diese Zeitschrift, Bd. 2, S. 329; Bd. 3, S. 156

²⁾ Die von mir angestellten Versuche, welche sich auf eine bedeutende Anzahl solcher Stoffe erstrecken, sind wegen der negativen Ergebnisse derselben nicht besonders publicirt worden.

vortretenden Unterschiede in der Natur der chemischen Erscheinungen der beiden Organismenklassen. Denn in der Pflanze entstehen Benzolderivate in grösster Zahl und Mannigfaltigkeit aus den Körpern der Sumpfgasreihe, während im Thierkörper eine solche Bildung dieser Stoffe nirgends stattfindet. Aus diesem Grunde kann man die Entstehung der aromatischen Verbindungen im thierischen Organismus genauer und weiter verfolgen, als dieses bezüglich der Bildung dieser Stoffe in der Pflanze zur Zeit möglich ist.

1. Ueber die Aetherschwefelsäuren des Harns.

Unter den aromatischen Verbindungen des Harns sind besonders zahlreich diejenigen, welche in Form von Aetherschwefelsäuren ausgeschieden werden. Ueber die Natur und die Bildungsweise dieser Stoffe liegen eine Reihe von Untersuchungen vor, an welche die folgenden Beobachtungen anknüpfen. Bis jetzt sind 7 solcher Substanzen als Bestandtheile des normalen Harns vom Menschen nachgewiesen worden: die Aetherschwefelsäuren des Phenols, des p-Kresols, des Brenzcatechins, des Indoxyls, des Skatoxyls, der Hydroparacumarsäure und der Oxyphenylessigsäure. Die beiden zuletzt genannten Säuren sind aber jedenfalls nur zum kleinsten Theile als Aetherschwefelsäuren im Harn enthalten; im Wesentlichen werden sie als solche, d. h. im freien Zustande oder als Salze ausgeschieden.

Ausser den aufgezählten Aetherschwefelsäuren, über welche in früheren Mittheilungen berichtet worden ist, enthält aber der normale Harn weitere Substanzen derselben Kategorie. Eine schon früher hierüber ausgesprochene Vermuthung habe ich erst neuerdings durch den Versuch bestätigen können.

Zum dünnen Syrup verdampfter Hundeharn wird nach längerem Stehen in der Kälte von dem auskrystallisirten Harnstoff und den abgeschiedenen Salzen getrennt und in Weingeist gelöst. Setzt man zu der abfiltrirten Lösung absoluten Alkohol im Ueberschuss, so entsteht eine syrupöse Fällung, welche in Weingeist von etwa 50 % sich zum

grössten Theile löst. Auf erneuten Zusatz von absolutem Alkohol zu der Lösung des ersten Niederschlages entsteht wieder eine amorphe Fällung, welche die gesuchten Substanzen enthält, frei von Beimengungen der schon bekannten Aetherschwefelsäuren, deren Alkalisalze in Weingeist leichter löslich sind. Die wässrige Lösung einer durch die angegebene fractionirte Fällung aus ca. 6 Litern Hundeharn gewonnenen Substanz lieferte nach der Zersetzung durch Salzsäure 0,077 gr. Schwefelsäure (H_2SO_4), welche in dem Harn an noch unbekannt organische Stoffe gebunden, als Aetherschwefelsäure, enthalten war. In ganz ähnlicher Weise wie beim Hundeharn gelang es auch im Pferdeharn Aetherschwefelsäuren nachzuweisen, welche bei der Spaltung durch Salzsäure keinen der bekannten Paarlinge der früher aufgezählten Aetherschwefelsäuren liefern. Ueber die Natur dieser im reinen Zustande noch nicht dargestellten Aetherschwefelsäuren lässt sich bis jetzt kaum etwas sagen. Ueber dieselben konnte bisher nur ermittelt werden, dass die Bedingungen ihrer Entstehung im Organismus mit denen der schon bekannten Aethersäuren zusammenfallen.

2. Entstehung der Aetherschwefelsäuren und der Oxysäuren im Thierkörper und die Darmfäulniss.

Die früheren Versuche hierüber haben zu dem Schlusse geführt, dass die Menge der Aetherschwefelsäuren des Harns in erster Linie von den im Darne verlaufenden Fäulnissprozessen abhängig sei. Es war aber noch ungewiss, ob diese Abhängigkeit eine vollkommene und ausschliessliche ist, oder ob auch in den Geweben — unter normalen Verhältnissen — Stoffe entstehen, welche in der Form von Aetherschwefelsäuren ausgeschieden werden. Die Entscheidung dieser Frage hat eine gewisse principielle und auch eine praktische Bedeutung.

Manche Beobachtungen sprachen dafür, dass die Darmfäulniss nur einen Theil der zur Bildung der Aetherschwefelsäuren erforderlichen Substanzen liefere. So fand z. B.

R. von den Velden¹⁾, dass nach 5—6 tägigem Hungern die Aetherschwefelsäuren des Harns bei Hunden auf etwa die Hälfte der normalen Ausscheidung (im Verhältniss zur Schwefelsäure) zurückgehen.

Schon früher hat Salkowski²⁾ constatirt, dass das damals sogenannte Indican, die Indoxylschwefelsäure, im Harn von hungernden Hunden zwar abnimmt, aber keineswegs verschwindet. Salkowski schloss hieraus, dass auch in den Geweben eine normale Bildung von Indol stattfindet.

Vor einigen Jahren hatte ich Gelegenheit, an einem Menschen mit einer Dünndarmfistel einige hierher gehörende Beobachtungen anzustellen, welche mir durch die Gefälligkeit des Herrn Dr. A. Zeller ermöglicht wurden.

Der Fall betraf einen Patienten der chirurgischen Universitätsklinik in Berlin, bei welchem die Fistel im oberen Theile des Dünndarms sich befand³⁾. Der unterhalb der Fistel befindliche Darmabschnitt war mehrere Monate lang vollständig ausser Function. Die Ernährung fand ausschliesslich, wie in dem Falle Ewald's (l. c.), durch die Resorption vom oberen Theile des Dünndarms aus statt; die dort nicht aufgenommenen Substanzen wurden durch die Fistel nach aussen entleert und stellten einen dünnen Brei dar, in welchem einzelne Speisereste noch wohl erkenntlich waren. Dieser Darminhalt besass bei wiederholter Prüfung keinen fauligen Geruch und enthielt weder Indol noch Skatol, dagegen eine Spur von Phenol und von Oxysäuren, und viel unveränderten Gallenfarbstoff und Gallensäuren.

3 Wochen nach der letzten Fäcalentleerung wurde der Harn des Patienten zum ersten Male untersucht. 100 ccm. desselben gaben 0,466 gr. BaSO₄ (A) aus der Schwefelsäure

1) Virchow's Archiv, Bd. 70.

2) Deutsche Chemische Gesellschaft, 1876, S. 408.

3) Ein ähnlicher Fall ist von A. Ewald vor einigen Jahren untersucht worden; bei Ewald's Versuchen sind aber keine Bestimmungen der Aetherschwefelsäuren im Harn ausgeführt worden (Virchow's Archiv, Bd. 75, S. 409).

der Sulfate und 0,022 gr. BaSO₄ (B) aus der Schwefelsäure der Aethersäuren. Das Verhältniss von A : B ist somit 21,2 : 1, ein Werth, welcher auch bei Gesunden und bei normaler Verdauung, wenn auch nicht in der Regel gefunden wird. Nach von den Velden ist das Verhältniss A : B bei Gesunden durchschnittlich ca. 10 : 1.

Der Harn enthielt kaum nachweisbare Spuren von Indoxyl und Phenol; auch der Gehalt an Oxysäuren schien wesentlich geringer als im normalen Harn.

Bei einem späteren Versuche (7 Wochen nach der Eröffnung der Fistel und der Ausschaltung des grösseren Theils des Darmes) wurde das Verhältniss von A : B gleich 15,8 : 1 bestimmt und war somit noch näher der Norm als im ersten Falle ¹⁾. Im Uebrigen ergab die qualitative Prüfung des Harns dasselbe Resultat wie bei der ersten Untersuchung. Hieraus geht mit grosser Wahrscheinlichkeit hervor, dass auch der Menschenharn noch andere als die früher beschriebenen Aetherschwefelsäuren enthält, und ferner war der Schluss nahe gelegt, dass die Bildung dieser Aetherschwefelsäuren von den Prozessen im Darm bis zu einem gewissen Grade unabhängig sei. Hierfür könnten auch noch andere Beobachtungen sprechen, besonders diejenigen, welche über die zuweilen allerdings erhebliche Verminderung der Aetherschwefelsäuren im Harn nach Eingabe von antifermentativ wirkenden Stoffen von v. d. Velden ²⁾ und Schotten ³⁾ u. A. gemacht worden sind. Der Harn enthält auch in solchen Fällen noch Aetherschwefelsäuren in nachweisbaren Mengen, wenn von Phenol oder Indoxyl nichts oder nur geringe Spuren aufgefunden werden.

Allein trotz aller der im Vorhergehenden mitgetheilten Beobachtungen kann man doch direct nachweisen, dass unter normalen Verhältnissen ausschliesslich im Darm und

¹⁾ 8 Tage, nachdem die Fistel geschlossen und wieder normale Verdauung im ganzen Darm stattfand, zeigte die Harnuntersuchung das Verhältniss A : B = 8,1 : 1.

²⁾ Chemische Gesellschaft, Bd. 9, S. 1746.

³⁾ Diese Zeitschrift. Bd. 8, S. 66.

nur durch die Fäulnisprozesse in demselben diejenigen Stoffe gebildet werden, welche mit Schwefelsäure gepaart im Harn auftreten. Die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren im Harn hört ganz auf, wenn man nicht nur den Darm möglichst entleert, sondern gleichzeitig für die Desinfection desselben ausreichend Sorge trägt.

Um letztere zu erzielen, bedient man sich am vorteilhaftesten des Calomels, dessen fäulniswidrige Wirkungen vor Kurzem von Wassilieff¹⁾ beschrieben worden sind. Der Versuch wurde mit einem wohlgenährten kräftigen Hunde ausgeführt, dem während mehrerer Tage die Nahrung entzogen war, mit Ausnahme des Wassers, das in Mengen von 3—400 ccm. täglich von dem Thiere getrunken wurde. Am 2. Hungertage wurden 2 gr. Calomel eingegeben, welche starke Durchfälle bewirkten. Der gesondert aufgesammelte Harn enthielt am 3. und 4. Tage nach der Nahrungsentziehung noch Aetherschwefelsäuren und gab schwache Reaction auf Phenol und Indoxyl. Am 4. Tage wurden weitere 2 gr. Calomel gegeben, worauf gallertig schleimige gallenfarbestoffhaltige Entleerungen erfolgten. Der an den beiden folgenden Tagen entleerte Harn, im Ganzen 415 ccm. (spec. Gewicht 1,017) war dagegen vollkommen frei von Aetherschwefelsäuren, und enthielt auch nicht die geringste Spur von Indoxyl.

Zur Prüfung auf Aetherschwefelsäuren wurden nicht weniger als 240 ccm. Harn verwendet, welcher nach dem Fällen mit Ueberschuss von Chlorbarium und nach Abfiltriren dieses Niederschlages mit 100 ccm. verdünnter Salzsäure mehrere Stunden lang erwärmt wurde. Nach der Behandlung mit der Salzsäure wurde mit Wasser verdünnt und nach 12stündigem Stehen filtrirt. In dem abfiltrirten Niederschlage fand sich keine Spur von schwefelsaurem Baryt vor; derselbe bestand nur aus einer geringen Menge einer braunen organischen Substanz.

Bei völliger Unterdrückung der Fäulnis im Darm verschwinden somit die Aetherschwefel-

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 6, S. 112.

säuren sämmtlich aus dem Harn. Allein während mit den Aetherschwefelsäuren die Umwandlungsprodukte des Indols, Phenols und anderer Produkte der Eiweissfäulniss im Harn fehlen, ist das Gleiche nicht der Fall mit den aromatischen Oxysäuren. Wenn auch verringert, blieben sie doch während der ganzen Dauer des Versuchs im Harn deutlich nachweisbar. Die Oxysäuren, welche hier nicht an Schwefelsäure gebunden sind, verdanken also ihre Entstehung nicht ausschliesslich der Darmfäulniss, aber ihre Menge im Harn steht auch nicht in directem Verhältnisse zu der im Thierkörper umgesetzten Menge von Tyrosin. Denn als nach dem 6. Tage dem Hunde 5 gr. Tyrosin verabfolgt wurden, erfolgte keine Vermehrung der Oxysäuren im Harn und keine Bildung von Aetherschwefelsäuren. Das zur Resorption gelangte Tyrosin wurde vielmehr durch den Stoffwechsel völlig oxydirt.

Es ist eine bemerkenswerthe Erscheinung, dass das Tyrosin ebenso wie die Phenylamidopropionsäure, so weit diese Substanzen nicht durch die Fäulniss schon im Darm umgewandelt werden, vollständig oder bis auf ganz geringe Reste im Stoffwechsel verschwinden. Schotten hat dargethan, dass die Oxydation dieser Substanzen erfolgt oder bedingt ist wesentlich durch die in ihnen enthaltene Amidgruppe und dass diese Art der Zersetzung im Organismus nur denjenigen Amidosäuren der aromatischen Reihe, welche eine Seitenkette von 3 Kohlenstoffatomen enthalten, zukommt. Ich habe diese Erfahrung auch für die α -Amidozimmtsäure ($C_6H_5CH=CNH_2COOH$), welche von Plöchl ¹⁾ kürzlich dargestellt worden ist, bestätigen können. 2,5 gr. dieser Säure, welche als salzsaures Salz einem Kaninchen in den Magen gebracht wurden, bewirkten weder Vermehrung der Hippursäureausscheidung noch der Aetherschwefelsäuren im Harn. Durch einen Controlversuch habe ich mich auch überzeugt, dass die Amidosäure nicht unverändert in den Harn übergetreten ist. Die α -Amidozimmtsäure erfährt wie

1) Deutsche Chemische Gesellschaft, Bd. 17, S. 1620.

die Phenylamidopropionsäure und das Tyrosin eine völlige Oxydation im Stoffwechsel, vorausgesetzt, dass diese Amidosäuren als solche resorbirt werden und nicht vorher durch die Fäulnisprozesse im Darm eine Abspaltung von Ammoniak erfahren.

3. Andere aromatische Bestandtheile des Harns und die Darmfäulnis.

Die Hippursäure ist im Harn eines hungernden Menschen von Schultzen nachgewiesen worden; Salkowski constatirte ihr Vorkommen im Harn hungernder Hunde. Da bei der directen Oxydation von Eiweiss Benzoesäure gebildet wird, so lag die Möglichkeit vor, dass die im Harn hungernder Thiere enthaltene Hippursäure nicht blos aus der Hydrozimmtsäure, welche Salkowski unter den Fäulnisprodukten der Eiweisskörper gefunden hat, sondern auch durch Oxydation vom Eiweiss direct entstanden sei.

Bei den früher beschriebenen Versuchen beim hungernden Hunde, bei welchem die Fäulnis des Darms durch Calomel unterdrückt war, wurde der grössere Theil des Harns an den meisten Tagen auf Hippursäure verarbeitet. Dabei ergab sich, dass diese Säure schon früher als die Aetherschwefelsäuren, nach der ersten Gabe von Calomel, aus dem Harn verschwunden war.

Die Hippursäureausscheidung ist somit wie die der Aetherschwefelsäuren beim Fleischfresser ausschliesslich abhängig von den Fäulnisprozessen des Darms.

Kynurensäure. Die Ausscheidung dieser bis jetzt nur im Hundeharn aufgefundenen Säure ist, nach den bisher vorliegenden Beobachtungen, abhängig von der Art der Ernährung der Thiere und steht in einem gewissen Verhältniss zu der Menge des umgesetzten Eiweisses¹⁾. Es war von

¹⁾ Vergl. Voit und Riederer, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse der Kynurensäure im Hundeharn, 1865. — Aug. Schmidt, Inauguraldissertation, Königsberg, 1884.

Interesse, die Frage zu entscheiden, ob für die Ausscheidung dieser Substanz die Fäulnisprozesse des Darms gleichfalls massgebend sind oder nicht. Dass der Hundeharn auch bei Inanition Kynurensäure enthält, hat Voit nachgewiesen. Meine Versuche ergaben, dass die Kynurensäureproduktion ganz unabhängig ist von den Fäulnisprozessen im Darm. Die Ausscheidung der Kynurensäure wurde beim hungernen Hunde nicht weiter verringert, als demselben in Zwischenräumen von je 2 Tagen 3 Mal Dosen von je 2 gr. Calomel verabreicht wurden. Die Menge der täglich ausgeschiedenen Kynurensäure schwankte bei einer täglichen Harnmenge von 200 bis 300 ccm. zwischen 0,06 und 0,18 gr. während der ganzen Dauer des Versuchs, welcher sich über 10 Tage erstreckte.

Die Darstellung und Bestimmung der Kynurensäure geschah nach dem Verfahren von Jaffé¹⁾, das vielleicht nicht ganz so genaue Werthe als die von Hofmeister angegebene Bestimmungsmethode liefert, dafür aber wesentlich einfacher in der Ausführung ist, und für den mir vorliegenden Zweck vollkommen sichere Resultate lieferte.

Die im Vorstehenden beschriebenen Versuche lehren:

1) Ausser den bisher bekannten Aetherschwefelsäuren des Harns giebt es noch weitere Verbindungen derselben Kategorie, die als normale Harnbestandtheile zu bezeichnen sind, deren organische Paarlinge aber noch unbekannt sind.

2) Alle Aetherschwefelsäuren des Harns fleischfressender Thiere entstehen unter normalen Verhältnissen im Organismus aus Substanzen, welche nur im Darm und ausschliesslich durch die Fäulnis in demselben gebildet werden.

3) Die aromatischen Oxysäuren, Hydroparacumarsäure und Paroxyphenylessigsäure, vielleicht nur die letztere allein, können ausser durch die normalen Fäulnisprozesse im Darm auch in den Geweben gebildet werden.

1) Aug. Schmidt, Inauguraldissertation, Königsberg 1884.

4) Die im Harn fleischfressender Thiere enthaltene Hippursäure entstammt ausschliesslich den durch die Eiweissfäulniss gebildeten aromatischen Säuren, deren Entstehung bei der Eiweissfäulniss von E. und H. Salkowski nachgewiesen worden ist.

5) Die Kynurensäure stellt ein Umwandlungsprodukt der Eiweisskörper und vielleicht verwandter Stoffe dar (Voit), dessen Bildung im Organismus des Hundes von den Fäulnissprozessen des Darms ganz unabhängig ist.