

Ueber die Entstehung der aromatischen Substanzen im Thierkörper.

Von

Prof. E. Salkowski.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Institutes zu Berlin.)
(Der Redaktion zugegangen am 27. Februar 1886.)

Als Ursache der Entstehung gewisser Spaltungsproducte des Eiweisses, welche in die Reihe der aromatischen Substanzen gehören — des Indol und Skatol, der Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure, des Phenol und Kresol, der aromatischen Oxysäuren — kennen wir bisher bekanntlich keine anderen im Organismus wirkenden Vorgänge, als den Fäulnisprozess. Wo diese Körper selbst oder Derivate derselben im Organismus gefunden werden, sind wir gewohnt und nach dem bisherigen Stand unserer Kenntniß berechtigt, Fäulniszersetzung des Eiweiss als Quelle derselben anzunehmen.

Für das Vorkommen von Derivaten der genannten Körper im Harn besteht eine Schwierigkeit der Erklärung auch unter physiologischen Verhältnissen nicht; wir wissen, dass im Darmkanal ein gewisser Antheil des Eiweiss der Nahrung ohne Nutzen für das Individuum¹⁾, aber bisher unvermeidlich, der Einwirkung der Mikroorganismen anheimfällt, welche durch die Zubereitung der Nahrung nicht ausreichend vernichtet und von der Salzsäure des Magen-

¹⁾ Ich schliesse mich in diesem Punkt durchaus Nencki an, der das Entbehrliche der Mitwirkung von Mikroben im Darmkanal und für die Stoffwechselforgänge gegenüber den Ausführungen Pasteur's betont. (Arch. für experim. Path., XX, S. 387); höchstens könnte man an eine mechanische Rolle der Darmgase denken.

saftes verschont geblieben sind. Für das ernährte Thier besteht also keine Schwierigkeit, wohl aber entsteht eine solche für das hungernde Thier, in dessen Harn sich gleichwohl Fäulnisproducte finden. Wenn der Darmkanal frei ist von zersetzungsfähigem Material, woher stammen die Zersetzungsproducte?

Diese Schwierigkeit hatte mich vor 10 Jahren zu der Annahme geführt¹⁾, dass ein Fäulniszerfall des Eiweiss nicht allein im Darmkanal, sondern auch in den Geweben des Körpers stattfindet. Damals aber war man noch keineswegs allgemein überzeugt, dass der Fäulnisprocess oder, um bei dem damals behandelten Gegenstand zu bleiben, die Bildung des Indols aus Eiweiss, ausschliesslich von der Einwirkung und Lebensthätigkeit der Bacterien abhängt.

Hoppe-Seyler²⁾ hatte angegeben, dass längere Zeit in zugeschmolzenen Röhren aufbewahrte Transsudate alle damals bekannten Producte der Fäulnis, aber keine Mikroorganismen enthielten, ebenso, dass feuchtes Fibrin, unter Aether aufbewahrt, sich ohne Mitwirkung von Bacterien unter Indolbildung zersetze. Koukol-Yasnopolski³⁾ war bei Untersuchungen im Laboratorium von Hoppe-Seyler zu dem Resultat gelangt, dass in Muskeln, die mit allen Cauteleu unter Vermeidung von Luftzutritt aufbewahrt waren, sich Indol und andere Fäulnisproducte bildeten u. s. w. Ich liess deshalb auch die Frage, ob die Fäulniszersetzung von Mikroorganismen in den Geweben abhänge, durchaus offen und bezog sie nur auf Fermente. Aber, auch wenn man sich auf den Standpunkt Nencki's⁴⁾ stellte, der ebenso, wie Kühne mit aller Entschiedenheit betonte, dass das Indol nur durch die Bacterienwirkung entstehe, konnte man damals immer noch Indolbildung in den Geweben annehmen, indem man Fäulnisbacterien in diesen voraussetzte. Man befand sich dabei in Uebereinstimmung mit den Angaben einer Reihe von Forschern — ich

1) Berichte d. deutschen chem. Gesellsch., Bd. IX (1876), S. 138 u. 408.

2) Tübing. med.-chem. Unters., S. 565.

3) Pflüger's Archiv, Bd. 12, S. 78.

4) Berichte der deutschen chem. Gesellsch., Bd. IX, S. 299.

nenne Billroth und Tiegel —, welche durch ihre Untersuchungen zu der Ueberzeugung gekommen waren, dass die Gewebe des Thierkörpers unter normalen Verhältnissen entwicklungsfähige Keime von Bacterien oder solche selbst präformirt enthalten.

Seitdem ist nun die Sachlage eine vollkommen andere geworden. Die Möglichkeit der Entstehung von Indol und anderen Fäulnisproducten aus dem Eiweiss durch ein lösliches, dem Thierkörper entstammendes Ferment ohne Mitwirkung von Bacterien, ist in neuerer Zeit, soviel mir bekannt, nur von Hoppe-Seyler aufrecht erhalten worden. Die Befunde von Hoppe-Seyler, auf welche sich diese Anschauung stützt, das negative Ergebniss bei der Untersuchung gewisser gefaulter Flüssigkeit auf Bacterien, können bei dem heutigen Stande der bacteriologischen Forschung volle Beweiskraft nicht mehr beanspruchen. Die allgemeine Ueberzeugung geht entschieden dahin, dass entsprechend den Anschauungen Nencki's und Kühne's die Bildung von Indol das Eingreifen der Fäulnisbacterien zur Bedingung hat. Andererseits wissen wir jetzt, namentlich nach den entscheidenden Untersuchungen Meissner's¹⁾, die u. A. von Zahn²⁾ und in neuester Zeit von Hauser³⁾ bestätigt sind, dass die Gewebe des gesunden Körpers, abgesehen vielleicht von der unmittelbaren Nachbarschaft des Darmkanals, niemals Bacterien enthalten, niemals also in ihnen unter physiologischen Verhältnissen ein Fäulnisprocess Platz greifen kann.

Nach alledem glaubte ich meine Ansicht, dass in den Geweben eine Bildung von Indol durch fermentative Vorgänge anzunehmen sei, einer verdienten Vergessenheit überliefert. In dieser Annahme habe ich mich getäuscht: in neuester Zeit haben vielmehr F. Müller⁴⁾ in seiner Abhandlung über die Indicanausscheidung beim Hunger und E. Baumann⁵⁾ auf

1) Rosenbach, Deutsche Zeitschr. f. Chirurg., Bd. 13, S. 344.

2) Virchow's Archiv, Bd. 95, S. 95.

3) Archiv f. experim. Pathol., Bd. XX, S. 162.

4) Mitth. aus der med. Klinik zu Würzburg, Bd. II, S. 347.

5) Diese Zeitschrift, Bd. X, S. 123.

diese Ansicht von mir Bezug genommen. Dies veranlasst mich, zu constatiren, dass ich diese Ansicht von der Möglichkeit einer fermentativen Entstehung von Indol in den Geweben ohne Mitwirkung von Bacterien lange aufgegeben habe, ohne es selbstverständlich für nöthig zu halten, dies besonders auszusprechen. Mein Standpunkt geht übrigens aus verschiedenen Stellen meiner Abhandlung über die Bildung des Indols¹⁾, sowie aus dem Artikel «Fäulniss» in Ladenburg's Handwörterbuch der Chemie hervor. Von Entwicklung von Fäulnissbacterien in lebenden gesunden Geweben aber konnte nach den vorliegenden Untersuchungen nicht mehr die Rede sein.

Nun entsteht freilich Indol aus dem Eiweiss auch durch Schmelzen mit Kali (Nencki, Kühne) oder durch Erhitzen mit Wasser auf 180° (Koukol-Yasnopolski), die Annahme analoger Vorgänge in den Geweben ist jedoch vorläufig ohne Unterlage.

Die Schwierigkeiten, welche bei dieser Sachlage für die Erklärung des Vorhandenseins von Fäulnissproducten im Harn des hungernden Thieres bestehen, sind nun in erfreulicher Weise von F. Müller und E. Baumann beseitigt. Ersterer hat in den Darmentleerungen hungernder Hunde Indol und Phenol nachgewiesen und zur Erklärung dieses Factums auf die eiweiss- und mucinhaltigen Darmsecrete aufmerksam gemacht, welche auch im Hunger der Fäulniss unterliegen. Auffallend bleibt freilich immer die relative Höhe der Indigoausscheidung durch den Harn im Hunger, wenigstens an einzelnen Tagen. Noch am 8. und 9. Hungertage schied der Hund von F. Müller zusammen 23,712 Milligr. Indigo als Indoxylschwefelsäure aus, gegenüber 24,921 Milligr. an 2 Fütterungstagen, in denen zusammen 600 gr. Fleisch und 200 gr. Fett aufgenommen wurden. Weniger Gewicht, als auf die Constatirung von Indol im Darm, möchte ich auf das negative Ergebniss M.'s bei der Untersuchung der Organe auf Indol legen. Es kommen hier manche Momente in Betracht, welche ein negatives Ergebniss auch bei bestehender Indolbildung erklären

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. VIII, S. 417.

könnten, - vor Allem die sofortige Umwandlung in Indoxylschwefelsäure unmittelbar nach der Entstehung, oder, wenn nicht dieses Moment, die grosse Hartnäckigkeit, mit welcher kleine Quantitäten von Indol in Geweben festgehalten werden, so dass sie dem Nachweis entgehen, worauf ich schon bei einer anderen Gelegenheit hingewiesen habe.

Baumann gelang es durch starke Dosen Calomel, die Ausscheidung von Indoxylschwefelsäure, Phenolschwefelsäure und Hippursäure bei einem Hund ganz aufzuheben, womit auch für die letztere die ausschliessliche Abhängigkeit von der Fäulniss im Darm nachgewiesen ist, welche durch einen Versuch von Schotten¹⁾ schon mindestens im hohen Grade wahrscheinlich gemacht war²⁾.

Sind also auf diesem Wege die bisher bestehenden Schwierigkeiten beseitigt, so wird doch gerade in der erwähnten Abhandlung von Baumann die Anschauung von dem Bestehen solcher Vorgänge in den Geweben, welche zu den specifischen Fäulnissproducten führen, gewissermassen durch eine Hinterthüre auf's Neue eingeführt.

Baumann fand, dass die aromatischen Oxysäuren in dem Harn des betreffenden Hundes zwar sehr abgenommen hatten, aber nicht ganz verschwunden waren, und stellt den Satz auf: «Die aromatischen Oxysäuren, Hydroparacumarsäure und Paroxyphenylessigsäure, vielleicht nur die letztere allein; können, ausser durch die normalen Fäulnissprocesse im Darm, auch in den Geweben gebildet werden».

1) Diese Zeitschrift Bl. VII. S. 29.

2) Ohne Baumann einen Vorwurf machen zu wollen, kann ich doch nicht umhin, zu bemerken, dass die Schlussfolgerung 4 von Baumann auf S. 133 bei Lesern, welche nicht vollständig über die ganze Sachlage orientirt sind — und das ist doch nicht bei jedem Leser anzunehmen — sehr leicht die Vorstellung erwecken kann, dass mein Bruder und ich zwar die Hydrozimmtsäure als Fäulnissproduct aufgefunden, die Beziehung desselben zur Hippursäure des Harns aber nicht erkannt haben. Ich würde mich nicht wundern, in diesem oder jenem Referat zu lesen, Baumann habe entdeckt, dass die von E. und H. Salkowski früher aufgefundenene Hydrozimmtsäure die Quelle der Hippursäure sei. Baumann hätte sehr leicht diese falsche Auffassung durch einige Worte mehr ausschliessen können.

Die Tragweite dieses Schlusses zwingt dazu, sich die Frage vorzulegen, ob er unausweichlich ist oder ob nicht eine andere Erklärung im Bereich der Möglichkeit liegt. Ist es nicht möglich, dass in dem Versuche von Baumann doch noch in geringem Umfang ein Fäulnisprozess im Darm stattfand, von dem die Oxysäuren abzuleiten sind? Schliesst das Fehlen anderer Fäulnisproducte die Annahme eines solchen unbedingt aus? Das scheint mir nicht der Fall zu sein.

Die Entstehung etwa gleicher Mengen der verschiedenen Fäulnisproducte im Darmkanal und gleiche Resorbirbarkeit vorausgesetzt, wird die Nachweisbarkeit im Harn nicht für alle dieselbe sein, sondern von 2 Momenten abhängen; einmal von der Resistenz der betreffenden Spaltungsproducte gegen die oxydirenden Kräfte des Organismus, andererseits von der Feinheit der Methoden des Nachweises.

Vom Phenol ist es bekannt, dass selbst nach Einführung grosser Dosen nur etwa die Hälfte wieder ausgeschieden wird (Schaffer, Tauber, Auerbach), sehr viel geringer ist jedenfalls dieser Antheil, wenn das Phenol successive in den kleinen Mengen, in denen es entsteht, in den Kreislauf eintritt. Es ist wohl allgemein zugegeben, dass in dem Harn von Hunden in der Regel kein Phenol zu finden ist, die gewöhnliche Methode des Nachweises, selbst die Modification von J. Munk¹⁾ vorausgesetzt. Auch im menschlichen Harn fehlt es oft genug.

Vom Indol liegen bestimmte Erfahrungen, ein wie grosser Antheil der Oxydation anheimfallen kann, nicht vor. Die p.-Oxysäuren gehören ohne Zweifel zu den resistantesten Körpern, ausserdem ist die zu ihrem Nachweise angewendete Millon'sche Reaction von einem solchen Grade der Feinheit, dass ihr auch die minimalsten Quantitäten nicht entgehen können. Es ist also sehr wohl denkbar, dass die Oxysäuren gewissermassen das feinere Reagens für das Bestehen von Fäulnisvorgängen im Organismus sind, welches noch positive Resultate giebt, wenn die anderen versagen.

¹⁾ Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abth. Suppl. f. 1880. S. 22.

Der Nachweis für das Fehlen der Aetherschwefelsäure bei Baumann liess vielleicht noch den Einwand offen, dass die stark salzsaure Flüssigkeit kleine Mengen von BaSO_4 in Lösung halten könnte.

Nach Fresenius¹⁾ mussten zu einem Gemisch von 290 cbem. Wasser, 10 cbem. Chlorbaryumlösung und 100 cbem. Salzsäure (entsprechend 11,3 HCl) 54 cbem. Kaliumsulfatlösung, entsprechend 0,027 gr. BaSO_4 zugesetzt werden, damit ein Niederschlag von BaSO_4 entstand. Diese Mischung entspricht ungefähr den Verhältnissen der Harnmischung bei Baumann, wenn man annimmt, dass unter «verdünnter Salzsäure» ein Gemisch gleicher Volumina Wasser und officineller Salzsäure verstanden ist. Nun könnte im Harn vielleicht noch mehr gelöst bleiben; nach besonders hierauf gerichteten Versuchen, betreffs deren ich auf meine Abhandlung über die quantitative Bestimmung der Schwefelsäure im Harn verweise, ist dieses jedoch nicht der Fall.

Endlich ist nun aber auch noch eine andere Möglichkeit in Betracht zu ziehen. Könnten die Oxysäuren nicht zu den Substanzen gehören, welche sehr langsam ausgeschieden werden? Wir kennen ja eine gewisse Zahl solcher leicht löslicher Körper, ich erinnere nur an das Rhodankalium, dessen Ausscheidung sich nach J. Munk²⁾ über 8 Tage erstreckt. Könnten die Reste von Oxysäuren, die Baumann fand, nicht von einer früheren Periode herkommen?

Es mag trotz alledem sein, dass Baumann Recht hat, aber für eine so schwerwiegende Annahme, wie sie der Satz 3 enthält, scheint mir der Versuch keine ausreichenden Unterlagen zu bieten. Dazu würde, meiner Ansicht nach, vor Allem der Nachweis nicht entbehrt werden können, dass der Darminhalt des Versuchshundes keine irgend in Betracht kommende Menge von Fäulnisbakterien mehr enthielt.

1) Zeitschr. f. analyt. Chemie, Bd. IX, S. 61.

2) Maly's Jahresb., 1876, S. 139.

Ueber die Art des Vorganges in den Geweben, welcher zu einer Bildung von Oxysäuren führen soll, äussert sich Baumann freilich nicht, allein, da wir bisher keinen anderen im Organismus zu Oxysäurebildung führenden Vorgang kennen, als die Fäulniss, so kommen wir wieder auf Fäulnissvorgänge in den Geweben zurück. Solange eine Reihe von Einwänden gegen den Schluss 3 von Baumann möglich ist, scheint es mir gerathen, die Frage nach der Entstehung der Oxysäuren unter den Verhältnissen des Baumann'schen Versuchs als eine offene anzusehen und sich dem Satz 3 von Baumann nicht anzuschliessen.