

Ueber das Vorkommen von Diaminen bei Krankheiten.

Von

Dr. Ernst Roos, Assistenzarzt.

(Aus der medicinischen Klinik in Kiel.)
(Der Redaction zugegangen am 2. November 1891.)

Vor wenigen Jahren machten Baumann und v. Udránszky die interessante Entdeckung¹⁾, dass der Harn und die Fäces eines Kranken, welcher an Cystinurie litt, Diamine enthielten, und zwar Pentamethyldiamin und Tetramethyldiamin, zwei Körper, welche mit den von Brieger²⁾ beschriebenen Ptomainen Cadaverin und Putrescin nach den Untersuchungen von Ladenburg³⁾ und Baumann⁴⁾ identisch sind. Es gelang den beiden erstgenannten Forschern, diese Körper in grösseren Mengen als Benzoylverbindungen und in reinem Zustande aus den Excreten ihres Kranken zu gewinnen. Bald darauf berichteten Brieger und Stadthagen⁵⁾, in zwei Fällen von Cystinurie gleichfalls Pentamethyldiamin gefunden zu haben.

Schon früher war von Brieger der Nachweis geliefert worden, dass Diamine durch die Lebensthätigkeit von Bacterien gebildet werden, und zwar wurden sie von dem genannten Autor bei der Fäulniss von Leichentheilen, Fisch und Leim,

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XIII, S. 562.

²⁾ Brieger, Ptomaine, Berlin 1885 u. 86.

³⁾ Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. XIX, S. 2585.

⁴⁾ L. c., S. 575.

⁵⁾ Berl. Klin. Wochenschr., 1889, No. 16.

in den Kulturen des Koch'schen Kommabacillus¹⁾ und von Bocklisch²⁾ in den Kulturen des Finkler-Prior'schen Bacillus gefunden, aus den Kulturen schon nach viel kürzerem Bestehen derselben als bei der Fäulniss. Brieger vermuthet, dass Diamine in den Dejectionen von Cholerakranken vorkommen, und wahrscheinlich ist der eigenthümlich spermatische Geruch derselben durch das Vorhandensein von Pentamethylendiamin bedingt³⁾. Der sichere Nachweis ist aber bis jetzt noch nicht geführt.

Durch diese Untersuchungen veranlasst, haben Baumann und v. Udránszky sofort nach der Auffindung der Diamine bei dem Cystinkranken die Ausscheidungen bei den verschiedenartigsten, besonders bacteritischen Erkrankungen daraufhin untersucht: bei Diphtherie, Typhus, Scharlach, Pneumonie, Perforationsperitonitis, Blasenkatarrh, bei ausgebreiteten Eiterungen und tuberkulösen Darmgeschwüren, doch ohne jeden Erfolg. Nur aus Typhusstühlen wurden geringe Mengen von Substanzen erhalten, die sich aber nicht als Diamine erwiesen. Ebenso wenig konnten dieselben bei lange andauernder Obstipation und in den Excreten von normalen Menschen gefunden werden. Gleichwohl sprachen die beiden Autoren am Schlusse ihrer Untersuchungen über das Vorkommen der Diamine die Ansicht aus, «dass es sehr wohl möglich sei, dass dieselben noch bei der einen oder anderen Krankheit aufgefunden werden, glauben aber aus ihren bisherigen Erfahrungen schliessen zu dürfen, dass dieses Vorkommen jedenfalls immer ein sehr seltenes bleiben wird»⁴⁾.

Der sichere Nachweis dieser Körper ist also nur bei der Cystinurie geführt, so dass es besonders nach der Veröffentlichung von Stadthagen und Brieger das Nächstliegende war, einen Zusammenhang der beiden Erscheinungen anzunehmen. Ein solcher ist allerdings bei so verschiedenen

¹⁾ Berl. Klin. Wochenschr., 1887, S. 818, und Archiv. f. patholog. Anat., Bd. 115, S. 486.

²⁾ Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. XX, S. 1441.

³⁾ Berl. Klin. Wochenschr., 1887, S. 819.

⁴⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XIII, S. 587.

und auf so verschiedene Weise entstehenden Körpern, wenigstens bis jetzt nicht einzusehen, und Baumann und v. Udránszky neigen auch zu der Ansicht hin, dass es sich in ihrem Falle um ein zufälliges Zusammentreffen gehandelt hat. Jedenfalls gaben alle Versuche, durch welche diese Forscher einen Zusammenhang der Diamin- und Cystinausscheidung oder eine Abhängigkeit der beiden Erscheinungen von einander zu finden suchten, völlig negatives Resultat¹⁾.

Seit einiger Zeit habe ich bei verschiedenen Krankheiten mit der Baumann'schen Benzoylchloridreaction nach diesen Bacterienproducten gesucht, anfänglich besonders in den Fäces, da nach Baumann und v. Udránszky der Darm die Bildungsstätte der Diamine ist und nur mehr oder weniger geringe Mengen, welche resorbirt werden, im Harn erscheinen.

Die Untersuchungen sind noch wenig umfangreich, und deshalb möge diese Mittheilung mehr als vorläufige betrachtet werden.

Bis jetzt bin ich in der Lage, über zwei Fälle zu berichten, bei denen Diamine nachgewiesen werden konnten. Es wurde leider unterlassen, die Cystinurie bei denselben sicher auszuschliessen, doch bin ich sehr geneigt anzunehmen, dass wenigstens bei beiden wohl nicht gleichzeitig auch Cystinurie bestanden hat.

Der erste Kranke, J. N., ein 23jähriger, kräftiger, gesunder junger Mann reiste am Anfang d. J. nach Batavia und erkrankte sofort nach der Ankunft an schwerem Fieber, dem sich bald heftige, blutige Diarrhöen zugesellten. Nach kurzem Aufenthalt sah er sich genöthigt, nach Deutschland zurückzukehren und wurde zuerst in Hamburg behandelt, wo sein Leiden für Malaria und Dysenterie erklärt wurde. Gebessert reiste er nach Kiel, erkrankte aber wieder mit schwerem Fieber und wurde am 1. VII. in die Klinik aufgenommen. Das Fieber hatte ausgesprochenen Tertiantypus (die beiden ersten Anfälle wurden medicamentös nicht beein-

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XV, S. 77.

flusst¹⁾. Die höchste Temperatur des ersten war 41°, die des zweiten 41,4°. Im Blute fanden sich zahlreiche Malaria-plasmodien. Die Milz war sehr gross, leicht palpabel. Der Stuhl dünnbreiig mit leichter Schleim- und Blutbeimischung. Der eiweissfreie Harn enthielt nur sehr geringe Mengen Indican.

Am 3. VII. untersuchte ich den Stuhl, welcher während und direct nach dem zweiten Fieberanfall entleert wurde, von dem Gedanken ausgehend, dass bei einer so heftigen parasitären Erkrankung, deren einzelne Anfälle so schnell ablaufen, die Producte der Parasiten wohl schnell während und nach dem Anfall ausgeschieden werden. Die geringen Mengen des entleerten Urins konnten nicht getrennt aufgefangen werden. Die Consistenz des Stuhles war breiig bis wässerig, die Farbe grünlich braun, der Geruch stark fäculent, die Menge etwa 500 cbcm. Derselbe enthielt nur sehr geringe Mengen Schleim und Blut beigemengt.

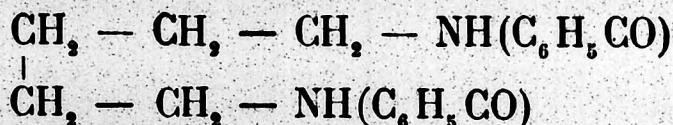
Nach Extraction mit angesäuertem Alkohol und Herstellung einer wässerigen Lösung aus dem Rückstand des eingedampften alkoholischen Extracts wurde dieselbe mit 15 cbcm. Benzoylchlorid und 150 cbcm. 10% Natronlauge geschüttelt. Der ziemlich starke Niederschlag, welcher entstand, wurde abfiltrirt und so weit als möglich in Alkohol gelöst. Darauf wurde die alkoholische Lösung filtrirt, eingedampft und in die etwa 30fache Menge kalten Wassers gegossen. Aus der sofort milchig getrübbten Flüssigkeit schieden sich nach einigem Stehen ziemlich reichlich feine, runde Körnchen aus, welche abfiltrirt eine sandartige Masse darstellten. Die Substanz wurde in Alkohol gelöst und filtrirt. Erst nach Eindampfen des Filtrats auf ein sehr kleines Volum krystallisirte ein aus zarten kleinen Plättchen bestehender Körper in der Menge von etwa 0,3 gr. aus. Derselbe löste sich nicht

¹⁾ Der Kranke erhielt nur tägl. 4 × 15 cbcm. eines Decoct. cort. Chin. 20,0 : 200,0. Dass in demselben enthaltene Körper bei den vorliegenden Untersuchungen nicht in Betracht gekommen sein können, wurde, wie beim 2. Falle, der 2stündl. 5 Tropfen Tinct. Opii bekommen hatte, durch besondere Controllversuche ausgeschlossen.

in Wasser und Laugen und gab bei der Probe auf Stickstoff einen starken Niederschlag von Berliner Blau.

Die weitere Bestimmung dieses und des beim 2. Fall erhaltenen Körpers wurde im chemischen Laboratorium des Herrn Professor Baumann in Freiburg unter dessen gütiger Leitung ausgeführt, wofür ich auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank ausspreche. Die Krystalle wurden abermals in Alkohol gelöst, filtrirt, die alkoholische Lösung eingedampft und mit viel Wasser gefällt. Aus der opalescirenden Flüssigkeit schieden sich sofort reichlich rein weisse Flocken aus, die aus feinen Plättchen und Nadeln bestanden. Der im Vacuum über Schwefelsäure getrocknete Körper begann bei 125° zu sintern und schmolz kurz über 130° zu einer dicken Masse.

Die Analyse ergab trotz der geringen Menge Substanz folgende für das Dibenzoylpentamethylendiamin (Dibenzoylcadaverin)



gut stimmende Werthe:

1. 0,1280 gr. Substanz gaben 10,2 cbcm. N bei 18° u. 739 B. = 8,94% N.

2. 0,0582 gr. Substanz gaben

0,1570 gr. CO₂ = 73,57% C,

0,0394 gr. H₂O = 7,52% H.

		Berechnet für		Gefunden:	
		C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ :		1.	2.
C	=	228	73,55	.	73,57
H	=	22	7,09	—	7,52
N	=	28	9,03	8,94	—
O	=	32	10,32		
		310	99,99.		

Aus dem Filtrat des bei der Benzoylirung erhaltenen Niederschlags wurde durch dreimaliges Ausschütteln mit Aether nach Verdunsten desselben eine in Nadeln krystallisirende Substanz erhalten, nach Entfernung von allen Beimengungen aber nur Spuren eines in Alkohol löslichen, durch Wasser daraus fällbaren Körpers, so dass eine weitere Bestimmung

desselben nicht möglich war. Doch sind bei dieser Darstellung grössere Verluste nicht sicher auszuschliessen, da mit dem Filtrat zu anderen Zwecken vorher einige Manipulationen vorgenommen worden waren.

Aus äusseren Gründen wurde bei demselben Kranken erst am 28. VII. wieder eine Untersuchung ausgeführt und zwar von 1500 ccm. Harn von den beiden vorhergehenden Tagen nach der gleichen Methode, ohne dass auch nur die Spur eines ähnlichen Körpers gefunden werden konnte. Der Stuhl war inzwischen normal geworden und das Fieber durch Chinin geheilt.

Dass die Bildung des Diamins wohl nicht auf die Rechnung der Malaria zu setzen, sondern mit der complicirenden Darmerkrankung im Zusammenhang stehend zu denken ist, soll folgender Fall von allerdings einheimischer Malaria zeigen, bei dem wiederholt in verschiedenen Stadien der Krankheit nach diesen Körpern gesucht wurde.

Der 27jährige F. K., Arbeiter am Nordostseekanal, erkrankte am 1. VIII. nach kurzem vorhergegangenen Unwohlsein mit einem heftigen Fieberanfall, dem jeden zweiten Tag um dieselbe Zeit ein weiterer folgte. Am 7. VIII. Mittags wurde der Kranke auf die Klinik aufgenommen, nachdem er Vormittags einen abermaligen Anfall durchgemacht hatte. Das Blut enthielt reichlich die charakteristischen Plasmodien, die Milz war gross, palpabel. Es bestand ebenfalls Durchfall. Der Stuhl vom 8. und der folgenden Nacht (etwa 600 ccm.), welcher dünnbreiig war und keine besonderen Beimengungen enthielt, wurde gesammelt und nach der oben beschriebenen Methode untersucht, ebenso der vom 9. Morgens bis 10. Morgens entleerte, etwa 500 ccm. (am 9. Morgens sehr heftiger Fieberanfall). Auch der vom 9. Morgens bis 10. Morgens gelassene, stark urobilinhaltige, sauer reagirende Harn (700 ccm.), ebenso der vom 11., an welchem Morgen ein weiterer Anfall eintrat, zum 12. gelassene (600 ccm.) wurden derselben Behandlungsweise unterworfen, aber weder aus dem Harn noch aus dem Stuhl konnten auch nur Spuren ähnlicher Körper gewonnen werden.

Nach Chinindarreicherung verschwanden die Anfälle und die Plasmodien, und am 26. VIII. konnte der Kranke geheilt entlassen werden.

Der zweite Fall, bei dem ein positives Resultat erhalten wurde, W. B., ein 20jähriger, sonst gesunder junger Mann, suchte am 23. VII. wegen Gonorrhoe die Klinik auf. Am 11. VIII. erkrankte derselbe unter Fieber an heftigen Durchfällen, ohne dass eine Ursache in der vom Patienten genossenen Nahrung gefunden werden konnte. Um dieselbe Zeit traten auf verschiedenen Stationen der Klinik noch bei mehreren Kranken ähnliche Erscheinungen auf, doch auf demselben Zimmer, trotz der gleichen Kost, nur noch bei einem. Die Erkrankung trug den Charakter einer heftigen Cholérine, welche 7 Tage andauerte und den Patienten sehr herunterbrachte. In den ersten Tagen hatte derselbe 10–12 und noch mehr Entleerungen.

Am 12. wurden 700 ccm. fast wässerigen Stuhls nach der oben beschriebenen Methode untersucht. Der Geruch war eigenthümlich säuerlich, die Reaction sauer.

Durch Fällen der alkoholischen Lösung des bei der Benzoylirung entstandenen Niederschlags mit viel Wasser entstand ein weisslicher, feinkörniger Niederschlag. Derselbe wurde aus Alkohol umkrystallisirt, dann abermals in Alkohol gelöst und durch viel Wasser gefällt. In der leicht milchig getrübten Flüssigkeit zeigten sich sofort schneeweisse kleine Nadeln und Plättchen, welche abfiltrirt und getrocknet wurden. Die Gesamtmenge betrug nicht viel über 0,05 gr.

Die Substanz war stickstoffhaltig und bedeutend schwerer in Alkohol löslich als die im 1. Fall erhaltene. Beim Erhitzen sinterte sie etwa bei 170° unter leichter Braunfärbung und schmolz bei 175°. Obgleich zur Analyse keine hinreichende Menge vorhanden war, so liessen doch die Art der Gewinnung und alle die beschriebenen Eigenschaften, besonders auch die Vergleichung des Körpers mit den bei dem Cystinkranken erhaltenen Dibenzoyldiaminen, die Herr Prof. B a u m a n n vorzunehmen die Güte hatte, keinen Zweifel übrig, dass wir es mit reinem Dibenzoyltetramethyldiamin (Dibenzoylputrescin) zu thun hatten.

Auffallend an diesem Ergebniss ist besonders die geringe Quantität, welche aus der immerhin beträchtlichen Menge Stuhl erhalten wurde, gegenüber den Resultaten von Baumann und v. Udránszky, welche an einem Tage aus den Fäces ihres Cystinkrankken allein bis zu 2 gr. Benzoyldiamine darstellen konnten.

Das bis jetzt vorliegende Material ist jedenfalls viel zu gering, um daraus bestimmte Schlüsse ziehen zu können, wie weit diese Körper bei den vorhandenen Krankheitserscheinungen beteiligt gewesen sein mögen. Nach den Untersuchungen von Scheuerlen, Fehleisen¹⁾ und Grawitz²⁾ haben das Cadaverin und Putrescin Entzündung und Nekrose erregende Eigenschaften, so dass es nahe liegen würde, die Darmerscheinungen in den beiden Fällen wenigstens mit auf Rechnung dieser Körper zu setzen.

Behring³⁾ beobachtete nach subcutaner Injection der Base und des salzsauren Salzes von Pentamethyldiamin bei Kaninchen bei Dosen von 0,4—0,6, bei Meerschweinchen nach Einführung von 0,3—0,5 subnormale Temperaturen, Krämpfe und Tod.

Dem gegenüber steht die Angabe von Brieger⁴⁾, welcher diese Verbindungen als «physiologisch indifferent» bezeichnet.

Von Wichtigkeit sind hier auch die Versuche von Baumann und v. Udránszky⁵⁾, welche zu anderen Zwecken grössere Mengen dieser Körper an Hunde verfütterten. Ein Hund von 6 Kilo ertrug 3,0 salzsaures Tetramethyldiamin, später 4,0 salzsaures Pentamethyldiamin ohne Störung des Wohlbefindens, und wenn derselbe Hund nach Eingabe von 10,0 gr. der letzteren Verbindung in Form des essigsauren Salzes wenige Stunden nach der Aufnahme erbrach und einige diarrhoische Entleerungen hatte, so ist das wohl nicht die spezifische Wirkung des Diamins, sondern Wirkung des Salzes

¹⁾ Arbeiten aus d. chirurg. Klinik d. Universität Berlin. 3. Th.

²⁾ Virchow's Archiv, Bd. CX, S. 1.

³⁾ Deutsch. med. Wochenschr., 1888, No. 24.

⁴⁾ Ptomaine, II. Theil, S. 47.

⁵⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XV, S. 80 u. 81.

als solches. Grössere Mengen Ammoniumacetat, welche zur Controlle eingegeben wurden, hatten bei dem Thiere dieselbe Wirkung.

Sehr bemerkenswerth ist auch die Thatsache, dass der Cystinkranke, aus dessen Fäces die genannten Autoren so grosse Mengen dieser Verbindungen isoliren konnten, nur breiigen Stuhl hatte und keine Erscheinungen irgendwie stärkerer Darmreizung bot.

Der zweite oben mitgetheilte Fall von Malaria, bei dem auch heftige Diarrhöen bestanden und die zahlreichen von Baumann und v. Udránszky mit negativem Resultat untersuchten Fälle zeigen, dass sich diese Körper jedenfalls nur unter ganz besonderen Umständen finden. Offenbar ist es, wie diese Forscher schon bemerken, von grosser Wichtigkeit für die Wirkung, ob die Diamine als freie Basen oder in Form von Salzen sich im Darne finden, da besonders die freie Base reizend wirkt. Dem gegenüber muss ich daran erinnern, dass im letzten oben beschriebenen Falle der Stuhl sauer reagirte.

Eine vielleicht berechtigte therapeutische Schlussfolgerung wäre, bei solchen Fällen mit alkalisch reagirendem Stuhl eine locale oder innerliche Säuretherapie in's Auge zu fassen.

Möglicherweise sind weitere, umfangreichere Untersuchungen, die an Kranken angestellt werden sollen, im Stande, einige Aufklärung zu bringen und einen vielleicht bestehenden pathologischen Zusammenhang darzuthun.