

## Ueber Ptomaine.

Von

**Dr. S. Adeodato Garcia** aus Santiago de Chile.

(IV. Mittheilung.)

(Der Redaction zugegangen am 28. Januar 1893.)

Wie ich in meiner ersten Mittheilung über Ptomaine aus faulem Fleisch und Pankreas<sup>1)</sup> berichtet habe, glaubte ich in jenen Versuchen einen Körper, welchem nach den angeführten Analysen die Formel  $C_6H_{16}N_2$  zukommt, und welchen ich vorläufig als Hexamethylendiamin bezeichnete, entdeckt zu haben.

Ich betonte in derselben Arbeit, dass drei der durch Baumann und v. Udránszky<sup>2)</sup> veröffentlichten Elementaranalysen des Benzoylpentamethylendiamins besser mit einem Körper von der Formel  $C_6H_{16}N_2$  als mit dem Pentamethylendiamin übereinstimmen.

Es lag daher die Vermuthung nahe, dass die Diamine, welche letztgenannte Autoren bei einem Cystinkranken fanden, möglicherweise von der Base  $C_6H_{16}N_2$  begleitet sein konnten. Herr Professor Baumann hat auf meine Bitte die Wiederaufnahme des Cystinpatienten in der hiesigen chirurgischen Klinik durch Herrn Prof. Kraske bewirkt. Bei dieser Gelegenheit sei es mir gestattet, Herrn Prof. Kraske und besonders Herrn Prof. Baumann für die gastfreund-

<sup>1)</sup> Garcia, Ueber Ptomaine, I. Mittheilung, diese Zeitschr.

<sup>2)</sup> Baumann und v. Udránszky, diese Zeitschr., Bd. XIII, S. 568.

liche Aufnahme im Laboratorium meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Der Cystinpatient, dessen Krankengeschichte am anderen Ort<sup>1)</sup> bereits mitgetheilt worden ist, hat nach seinem Verlassen des Hospitals im Jahre 1888 über keine weitere Beschwerden zu klagen gehabt und befand sich seitdem in seiner Heimath, in Gündlingen am Kaiserstuhl, wo er als Schneider thätig ist.

Bevor man den Kranken zu längerem Aufenthalt im Hospital veranlasste, war zu ermitteln nothwendig, ob er noch Diamine ausschied. Herr Prof. Baumann gab sich die Aufgabe, diese *investigatio praevia* auszuführen, und er konnte feststellen, dass der Cystinpatient immer noch Diamine mit Harn und Fäces entleerte.

Ich bekam die während einer Woche gesammelten Benzoylniederschläge einmal umkrystallisirt zur weiteren Untersuchung. Die aus dem Harn gewonnenen zwei Portionen betrug 0,25 gr. und 0,197 gr., die erste schmolz bei 173° C., die zweite bei 175°. Sie bestanden ausschliesslich aus der Dibenzoylverbindung des Tetramethyldiamins. Zwei aus den Fäces dargestellte Präparate der Benzoylverbindungen wogen nach der zweiten Umkrystallisation 2,425 gr. und 1,768 gr.; das erstere schmolz bei 174°, das zweite bei 173°.

Diese Angaben genügen, um festzustellen: 1. dass der Cystinkranke Diamine mit Harn und Fäces entleerte; 2. dass diese Diamine merkwürdigerweise allein aus Tetramethyldiamin bestanden. Wie die Arbeiten von Baumann und v. Udránszky<sup>2)</sup> nachgewiesen haben, schied vor ca. 4 Jahren derselbe Patient mit dem Harn Diamine aus, von welchen  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  aus Tetramethyldiamin, während der Rest aus Pentamethyldiamin bestand. In den Fäces gestaltete sich das Mengenverhältniss damals umgekehrt: hier waren nur 10—15% Cadaverin, während der Rest aus Putrescin bestand.

<sup>1)</sup> Mester, Inaugural-Dissertation 1889, S. 5.

<sup>2)</sup> Baumann und v. Udránszky, l. c.; Ber. d. chem. Gesellschaft, Bd. XXI, S. 2744 und 2938.

Die Thatsache, dass das Pentamethyldiamin aus dem Harn und den Fäces des Cystinpatienten jetzt vollständig verschwunden ist, ist jedenfalls eine sehr auffällige Erscheinung. Es ist verständlich, dass unter diesen Umständen auch die  $C_6H_{16}N_2$  nicht gebildet worden ist.

Auch eine Portion von nicht ganz reinem Pentamethyldiamindibenzoat, welche ich von Herrn Prof. Baumann erhielt, um zu prüfen, ob es vielleicht etwas der Dibenzoylbase vom Schmelzpunkte  $125,5^\circ$  enthielte, erwies sich als frei von der gesuchten Verbindung. Das Präparat war aus den früheren Ausscheidungen des Cystinpatienten vor 4 Jahren von Baumann und v. Udránszky dargestellt worden. Es bestand aus fast reinem Cadaverindibenzoat, welches nur mit sehr wenig Kohlehydraten verunreinigt war.

## 2.

Durch eine in der jüngsten Zeit von Schmitz<sup>1)</sup> gemachte Beobachtung, die vom Verfasser als vorläufige Mittheilung veröffentlicht worden ist, wurde ermittelt, dass der Genuss grosser Mengen von frischem Käse eine starke Herabminderung der Aetherschwefelsäuren im Harn, respectiv der Fäulniss im Darm verursacht. Die Versuche von Schmitz, welche an Hunden durch Fütterung mit Topf- oder Napfkäse angestellt wurden, ergaben, soweit sie vor uns liegen, eine Verminderung der Aetherschwefelsäuren bis auf ein Drittel des gewöhnlichen Werthes. Bei hungerndem Thiere sank die Ausscheidung derselben bis auf ein Minimum, ja sie konnte ganz unterdrückt werden.

Nach der heutigen Lage unserer Kenntnisse über Diaminurie kann diese Krankheit nur als die Folge einer durch besondere Bacterien verursachten speziellen Darmfäulniss betrachtet werden. Wenn nun der Käsestoff eine Unterdrückung der Fäulnissvorgänge in normalem Darm hervorruft, so war a priori anzunehmen, dass dieselbe Nahrung, unserem Patienten gereicht, auch eine Herabminderung der Aether-

<sup>1)</sup> Schmitz, diese Zeitschr., Bd. XVII, S. 401.

schwefelsäuren, respectiv der Darmfäulniss zu Stande bringen würde. Auf Veranlassung von Herrn Prof. Baumann habe ich am Cystinpatienten diese Versuche angestellt.

Der Kranke wurde während 11 Tage bei gewöhnlicher gemischter Hospitalkost beobachtet und die Diamine aus Harn und Fäces mittelst Benzoylchlorid und Natronlauge gewonnen, wobei die Menge der Benzoylniederschläge bestimmt wurde. Die Form der Bearbeitung war für die 11 Tage folgende: Der Harn von je zwei Tagen wurde nach schwachem Ansäuern mit Salzsäure auf dem Dampfbad bis auf ein kleines Volumen (300—500 cbcm.) eingedampft; nach dem Erkalten der Flüssigkeit wurde diese mit 200 cbcm. 10% Natronlauge und 20 cbcm. Benzoylchlorid in der üblichen Weise geschüttelt; Niederschlag und Filtrat wurden in der bekannten Weise weiter behandelt. Die Fäces von gleichfalls je zwei Tagen wurden mit 1—1½ Liter gewöhnlichem Alkohol, welcher mit Schwefelsäure angesäuert war, versetzt, auf dem Wasserbad erwärmt, dann filtrirt; das Filtrat wurde verdampft, bis der Alkohol entfernt war, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Thierkohle etwas entfärbt, filtrirt und das Filtrat mit 200 cbcm. 10% Natronlauge und 20 cbcm. Benzoylchlorid geschüttelt. Hier wurde nur der Niederschlag berücksichtigt.

Die erhaltenen Resultate lassen sich in folgenden zwei Tabellen überblicken. Um Wiederholungen zu vermeiden sei gleich bemerkt, dass aus dem Benzoylniederschlag des Harns jetzt nie Diamine gewonnen werden konnten, und dass die aus den Benzoylfiltrate erhaltenen Ausbeuten nur einmal umkrystallisirt wurden. Es sei noch weiter darauf aufmerksam gemacht, dass nach der erwähnten Behandlung des Harns entweder durch das lange Verdampfen desselben oder durch die Anwesenheit grösserer Mengen von Ammoniumsalzen die Abscheidung des Cystins in Form von Benzoylcystin verhindert worden ist. Dass das Cystin in dem eingedampften Harn noch enthalten sei, dafür sprach die reichliche Bildung von Schwefelblei, welche beim Erwärmen derselben mit Natronlauge und einigen Tropfen Bleiacetat eintrat.

**Tabelle I.**  
Diamin aus Harn bei gemischter Kost.

Datum.	Tägliche Harnmenge in cbcm.	Spec. Gewicht des Harns.	Menge der Benzoyldiamine in gr.	Schmelzpunkt.	Menge der Benzoyldiamine für einen Tag berechnet.
22. XI. 92.	2000	1016	Spuren.	—	—
23. »	1400	1024			
24. »	2300	1015	Spuren.	—	—
25. »	2300	1016			
26. »	2000	1020	0,210	168°	0,070
27. »	2300	1015			
28. »	2000	1016	Spuren.	—	—
29. »	2000	1018			
30. »	2500	1017	0,085	160°	0,0425
1. XII. 92.	1700	1020			
2. »	2300	1015			

Diese Resultate zeigen uns, dass die Ausscheidung der Diamine durch den Harn in den 11 untersuchten Tagen eine ganz wechselnde war: in den ersten Tagen waren diese nicht vorhanden, dann traten sie hervor, um nachher zu verschwinden und später wieder zu erscheinen. Dagegen ist das Verhältniss derselben in den Fäces nicht allein ein regelmässiges, sondern auch ein progressiv steigendes.

**Tabelle II.**  
Diamine aus Fäces bei gewöhnlicher Kost.

Datum.	Menge der Benzoyldiamine in gr.	Schmelzpunkt.	Zahl der Umkrystallisation.	Menge der Benzoyldiamine für einen Tag berechnet.
22. XI. 92.	1,418	172°	2	0,709
23. »				
24. »	1,940	174°	2	0,970
25. »				
26. »	4,021	170°	2	1,3403
27. »				
28. »	2,121	171°	2	1,0605
29. »				
30. »	2,849	172°	2	1,4245
1. XII. 92.				
2. »				

Das lässt sich in der Weise erklären, dass der Patient in den beobachteten Tagen mehr und eiweissreichere Nahrung zu sich nahm als die, welche er zu Hause genoss. Daraus können wir entnehmen, dass die Eiweissnahrung eine Erhöhung der Diaminenbildung bei unserem Cystinkranken bewirkt. Die in den Tabellen mitgetheilten Resultate bestätigen ausserdem, was die ersten vorläufigen Versuche gezeigt hatten, nämlich dass der Patient nur Tetramethyldiamin mit Harn und Fäces ausscheidet. Die Schmelzpunkte der aus den Fäces gewonnenen Benzoylverbindungen der Tabellen bewegen sich zwischen  $170^{\circ}$  und  $174^{\circ}$ , was für die Benzoylverbindung des Putrescins (Schmelzp.  $175^{\circ}$ ) spricht. Die Benzoylniederschläge aus dem Harn, welche etwas niedriger schmolzen, lieferten nach Beseitigung einer Beimengung von benzoylirten Kohlenhydraten, gleichfalls reines Dibenzoylputrescin.

Nach diesem vorläufigen Versuche bekam der Cystinkranke während 8 Tagen neben der gewöhnlichen Kost, welche etwas reducirt wurde, Napfkäse (Pipeleskäse) und Brod. Die Mengen, welche der Patient davon genoss, wechselten zwischen 200—300 gr. täglich.

Die Bearbeitung des Harns und Fäces erlitt nur jetzt die Veränderung, indem der Harn nicht abgedampft, sondern direct benzoylirt wurde. Die hierbei erzielten Resultate sind folgende:

Tabelle III.

Diamine und Cystin aus Harn bei Ernährung mit Käse.

Datum.	Tägliche Harnmenge in cbem.	Spec. Gewicht des Harns.	Menge der Benzoyldiamine in gr.	Schmelzpunkt.	Menge der Benzoyldiamine für einen Tag berechnet.	Menge des Benzoylcystins.	Menge des Benzoylcystins für einen Tag berechnet.
3. XII. 92.	2200	1017	0,610	$172^{\circ}$	0,305	0,602	0,301
5. »	1750	1020	0,130	$174^{\circ}$	0,065	1,390	0,695
6. »	2200	1015	0,210	$174^{\circ}$	0,105	1,970	0,985
7. »	1800	1020	Spuren.	—	—	0,391	0,391
8. »	1700	1022					
9. »	1600	1020					
10. »	1300	1020					

**Tabelle IV.**  
Diamine aus Fäces bei Ernährung mit Käse.

Datum.	Menge der Benzoyldiamine in gr.	Schmelzpunkt.	Zahl der Umkrystallisation.	Menge der Benzoyldiamine für einen Tag berechnet.
3. XII. 92.	2,504	171°	2	1,252
5. »	2,302	170°	2	1,151
6. »	3,472	173°	4	1,736
7. »	2,904	173°	2	1,452
8. »				
9. »				
10. »				
11. »				

In diesen zwei wie in den vorigen Tabellen bemerkt man, dass die Mengen der Diaminen im Harn sehr wechselnde sind. Man kann deshalb nicht sagen, dass nach Darreichung von Käse eine Steigerung oder eine Verminderung der Diaminbildung stattgefunden hat. In den Fäces gestaltet sich die Sache wieder anders. Hier können wir sagen, dass, wenn auch eine deutliche Steigerung der Diamine nicht stattfand, wenigstens eine Abnahme ihrer Bildung sicher nicht eintrat.

Um zu ermitteln, ob die Käse diät von Einfluss auf die sonstigen Fäulnissvorgänge im Darm gewesen ist, wurden an zwei Tagen Bestimmungen der Schwefelsäure und der Aetherschwefelsäure-Ausscheidung ausgeführt, wobei die in Tabelle 5 verzeichneten Werthe gefunden wurden.

**Tabelle V.**  
Schwefelsäurebestimmung im Harn bei Kost mit Käse.

Datum.	Gesamte Schwefelsäure in 50 ccm. Harn		Gepaarte Schwefelsäuren in 50 ccm. Harn	
	als BaSO <sub>4</sub> .	als H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .	als BaSO <sub>4</sub> .	als H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .
7. XII. 92.	0,1510 gr.	0,0635 gr.	0,0150 gr.	0,0063 gr.
10. »	0,1345 »	0,0566 »	0,0130 »	0,0054 »

Das Verhältniss der Schwefelsäuren ist nach obigen Werthen als normal zu betrachten. B ist zu A wie 1 zu 10.

Die Aetherschwefelsäuren sind in Folge dessen nicht herabgemindert. Danach sind die von unserem Patienten aufgenommenen Mengen von Käse nicht so gross gewesen, um denselben Einfluss auf die Darmfäulniss, welchen Schmitz (l. c.) bei Hunden nach ausschliesslicher Ernährung mit frischem Käse beobachtet hat, zu erreichen.

In der Tabelle 3 sind ausser den Bestimmungen der Diamine auch die des Benzoylcystins aufgeführt. Obgleich diese Methode zur Ermittlung des Cystins keine quantitative ist, so gibt sie immerhin annähernde Resultate, die zu einer Vergleichung der Cystinbildung mit der Diaminausscheidung vorläufig genügen. Baumann und v. Udránszky<sup>1)</sup> haben zur Trennung der Benzoylverbindungen des Cystins und der Diamine folgenden Weg eingeschlagen: das vom Benzoylniederschlag der Diaminen und der vorhandenen Kohlehydrate gewonnene Filtrat wird mit Schwefelsäure stark angesäuert, zwei- bis dreimal mit je so viel Aether wie Flüssigkeit geschüttelt; das Aetherextract wird bis zur vollständigen Entfernung des Aethers abdestillirt und der Rückstand mit so viel 10% Natronlauge versetzt, bis eine neutrale Reaction sich zeigt. In der Lauge lösen sich die Benzoessäure, das Benzoylcystin und zu einem kleinen Theil auch die Benzoyldiamine (namentlich wenn noch etwas Alkohol zugegen ist). Wenn man nun jetzt einen Ueberschuss von Natronlauge, die dreifache Menge nach den Angaben Baumann's und v. Udránszky's, zur Flüssigkeit hinzugiesst und die Lösung zwei bis drei Stunden in kaltes Wasser, besser in Eis stellt, so erreicht man eine Krystallisation der Natriumverbindungen des Benzoylcystins, welches in perlmutterglänzenden Blättchen sich abscheidet, und der Benzoyldiamine.

Ich habe die durch Natronlauge bewirkte fast neutrale oder etwas alkalische Lösung der oben erwähnten Verbindungen anstatt mit der dreifachen Menge, nur mit einmal so viel Natronlauge versetzt und in dieser Weise eine gute Abscheidung der Benzoylverbindungen des Cystins und der Diamine erzielt. Diese Procedur betrachte ich als vortheil-

<sup>1)</sup> Baumann und v. Udránszky, l. c., S. 365.



hafter wie die von Baumann und v. Udránszky angewendete, da das Natriumsalz des Benzoylcystin in einem grösseren Ueberschuss von Natronlauge sich noch ein wenig löst. Filtrirt man die mit dem gleichen Volum Natronlauge versetzte Flüssigkeit ab und giesst dann mehr Natronlauge hinzu, so erreicht man keinen weiteren Niederschlag. Das zeigt, dass die von mir angewendete Menge eine genügende ist.

Der einmal mit 10% Natronlauge gewaschene Niederschlag der Diamine und des Benzoylcystin-Natriums wird auf dem Filter mit Wasser übergossen, wodurch das Benzoylcystinnatrium in Lösung übergeht. Man wäscht das Filter so lange aus, als das Filtrat mit Salzsäure noch getrübt wird.

Das an dem Filtrat mit Salzsäure gefällte Benzoylcystin wird abfiltrirt, mit der Pumpe von so viel Wasser als möglich befreit, dann getrocknet und gewogen. In solcher Form gelingt es vielmal, den grössten Theil des Cystins aus dem Harn zu gewinnen, oft bleibt viel davon in den Mutterlaugen. Das hängt von sehr verschiedenen Umständen ab. Es diene als Beispiel Folgendes. Das Aetherextract des Versuches vom 18. December, in derselben Weise wie sonst behandelt, gab nur einen Diaminniederschlag; ich glaubte anfänglich, es wäre an diesem Tage kein Cystin gebildet worden, aus Vorsicht aber säuerte ich die Mutterlauge abermals mit Schwefelsäure an, schüttelte die Flüssigkeit mit Aether und behandelte den Aetherauszug in der üblichen Form. Jetzt erhielt ich eine Ausbeute von 0,287 gr. Benzoylcystin.

Das Verhältniss zwischen Cystinbildung bei Ernährung mit frisch dargestelltem Käse scheint in Abhängigkeit mit der Diaminbildung zu stehen, wie ich es nachher, nachdem wir in Kenntniss der folgenden Versuche gesetzt sind, darlegen will.

### 3.

Die Untersuchungen von Hirschler<sup>1)</sup> über die Bildung der aromatischen Producten in Fäulnissflüssigkeiten, zu welchen man Kohlehydrate hinzugesetzt hat, haben gezeigt, dass diese eine fast totale Aufhebung der Fäulniss verursachen. Meine

<sup>1)</sup> Hirschler, diese Zeitschr., Bd. X, S. 306.

in derselben Weise angestellten Versuche<sup>1)</sup> ergaben für die Diaminbildung eine Herabminderung derselben bis auf die Hälfte und darunter. Es war von Interesse, diese Laboratoriumsversuche auch beim Menschen auszuführen.

Unser Diaminpatient wurde deshalb während einer Woche auf eine an Kohlehydraten reiche Kost gesetzt: er bekam Kartoffeln, Reis, Linsen, Kraut, Fett, etwas Brod und 4 halbe Flaschen Bier täglich. Die Versuchsanordnung war dieselbe wie früher.

**Tabelle VI.**

Diamine und Cystin aus dem Harn bei vorwiegender Ernährung mit Kohlehydraten.

Datum.	Tägliche Harnmenge in cbcm.	Spec. Gewicht des Harns.	Menge des Benzoyldiamine in gr.	Schmelzpunkt.	Menge der Benzoyldiamine für einen Tag berechnet.	Menge des Benzoylcystins.	Menge des Benzoylcystins für einen Tag berechnet.
12. XII. 92.	2100	1025	Spuren.	—	—	0,424	0,212
13. »	1300	1020					
14. »	2100	1012	0,428	172°	0,214	1,116	0,558
15. »	2000	1011					
16. »	2300	1013	0,182	173°	0,091	1,413	0,7065
17. »	2700	1010					
18. »	2600	1017	0,105	172°	0,105	0,287	0,287

**Tabelle VII.**

Diamine aus Fäces bei vorwiegender Ernährung mit Kohlehydraten.

Datum.	Menge der Benzoyldiamine in gr.	Schmelzpunkt.	Zahl der Umkrystallisation.	Menge der Benzoyldiamine für einen Tag berechnet.
12. XII. 92.	2,6545	173°	2	1,3272
13. »				
14. »	0,768	172°	2	0,384
15. »				
16. »	1,218	173°	1	0,609
17. »				
18. »	0,547	174°	1	0,547

<sup>1)</sup> Garcia, diese Zeitschr., Bd. XVII.

Das erhoffte Resultat trat also hier wie in den Kolbenversuchen hervor, nämlich ein bedeutendes Herabsinken der Diaminbildung wie es die Werthe von Tabelle 7 deutlich zeigen. Die Harndiamine sind hier wie vorher in sehr wechselnden Mengen vorhanden. Die Verminderung der Diaminproduction im Darm in Folge der dargereichten Nahrung ist bis auf 0,384 gr. gesunken, d. h. bis auf  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$  der Mengen, welche sich in den Versuchstagen der Kost mit Käse bildeten. Hier war die niedrigste Tagesmenge 1,151 und die höchste 1,736 gr. der Benzoylverbindung. Eine so starke Herabminderung ist bei den Kolbenversuchen mit Hilfe der Kohlehydrate (Zucker) nicht erzielt worden<sup>1)</sup>, was wohl durch die verminderte Eiweissaufnahme mit bedingt sein mag.

Ehe ich die bis jetzt mitgetheilten Ergebnisse zusammenfasse, möchte ich noch eine andere Versuchsreihe mittheilen welche, obgleich sie von der Vollständigkeit weit zurückbleibt, manche Aufschlüsse über die Darmfäulniss bei Diaminurie giebt.

## 4.

Bekanntlich sind durch Baumann und v. Udránszky die Diamine im Harn eines Cystinpatienten zuerst entdeckt worden. Der Umstand, dass Brieger<sup>2)</sup> das Cadaverin und Putrescin als Producte der Thätigkeit gewisser Mikroorganismen bewiesen hatte, und das reichliche Vorkommen der Diamine im Darm veranlasste Baumann und v. Udránszky<sup>3)</sup>, den Darm als die Bildungsstatt der Diamine anzusehen. Damit war aber noch nicht vollständig bewiesen, dass das Vorhandensein von Diaminen in Harn und Fäces der Bacterienthätigkeit allein zuzuschreiben ist. Sollte es z. B. der Wirklichkeit entsprechen, dass in irischem Pankreas sich Pentamethyldiamin vorfindet<sup>4)</sup>, so wäre nicht schwer zu begreifen, dass diese

<sup>1)</sup> Conf. meine II. Mittheilung über Ptomaine.

<sup>2)</sup> Brieger, Ptomaine, 3 Theile, Berlin.

<sup>3)</sup> Baumann und v. Udránszky, diese Zeitschr., Bd. XIII, S. 584.

<sup>4)</sup> Verigo, Pflüger's Arch., Bd. 51, S. 362.

Cadaverinproduction durch irgend eine Ursache gesteigert werden kann und somit die Krankheit, welche wir als Diaminurie bezeichnen, verursacht.

Da feststeht, dass die Darmmikroorganismen mit Luft und Nahrung in den Darmkanal gelangen<sup>1)</sup>, so bleibt doch unerklärlich, weshalb sonst die Fäulniss im Darm keine Diamine bildet, wie es ausserhalb des Organismus der Fall ist, unter Bedingungen, welche als der Darmfäulniss sehr ähnlich sind. Bis jetzt sind aber die Excremente bei gesunden Menschen und bei den verschiedenartigsten Krankheiten auf Diamine untersucht worden, und bis heute sind diese Diamine nur in den drei Cystinfällen von Baumann und v. Udránszky (l. c.) und von Stadthagen und Brieger<sup>2)</sup> und in kleineren Mengen von Roos<sup>3)</sup> in zwei Fällen von schwerer Darmerkrankung gefunden worden. Brieger<sup>4)</sup> vermuthet, dass das Pentamethylendiamin in den Cholerastühlen sich finde. Danach liegt der Gedanke nahe, dass die Diaminbildung bei Cystinurie entweder 1. durch eine specielle Art von Bacterien, oder 2. durch das Vorhandensein einer besonderen Substanz im Darm —, welche nur bei dieser Krankheit sich vorfindet — und aus welcher die Diamine leicht entstehen können, verursacht wird. Eine sichere Entscheidung dieser zwei Fragen kann nur durch bacteriologische Untersuchungen der Excremente bei Cystinurie, und eine genaue Erforschung der Vorgänge im Darmkanal bei dieser Krankheit bringen.

Die Annahme, es können besondere Bacterien die Diaminbildung bei Cystinurie verursachen, hat mich dahin geführt auf Veranlassung von Herrn Prof. Baumann zu untersuchen, ob die Fäces des Cystinkranken eine Erhöhung der Diamine in geeigneten Fäulnissflüssigkeiten zu Stande bringen.

<sup>1)</sup> Durch die Untersuchungen von Zweifel, Hoppe-Seyler und Senator wissen wir, dass im Darm des Fötus keine Fäulnissproducte vorkommen und dass die Fäulniss erst nach der Geburt eintritt.

<sup>2)</sup> Arch. f. path. Anat., Bd. 165, Heft 3; Berl. klin. Wochensch. 1889, Nr. 16.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschr., Bd. XVI, S. 192.

<sup>4)</sup> Brieger, Berl. klin. Wochensch. 1887, Nr. 44.

Zu diesem Zweck wurde folgende Versuchsanordnung getroffen: Am 12. December 1892 um 6 Uhr P. M. wurden 3000 gr. frisches Pferdefleisch und ein frisches Rindpankreas fein zerhackt, mit 12 Litern destillirten Wassers versetzt und unter mehrmaligem Umrühren stehen gelassen. Am folgenden Tage 10 Uhr A. M. wurde der Brei durch Leinwand abfiltrirt und ausgepresst, das Filtrat dann im Keller an kühlem Ort (bei etwa 0°) in zwei grossen verschlossenen Gefässen aufbewahrt<sup>1)</sup>. Mit dieser Flüssigkeit wurden täglich um 11 Uhr A. M. während 6 Tagen je 2 Kolben (ein Liter Inhalt) bereitet, von denen jeder Folgendes erhielt:

1000 cbcm. Extract

10 gr. Calcium-Carbonat.

Einer von diesen Kolben erhielt ausserdem 20 gr. Fäces vom Cystinkranken. Die Flaschen wurden in einer Wasserwanne bei einer constanten Temperatur von 31° C. gestellt, mit Watte verschlossen und öfters geschüttelt. Beim Schütteln wurde beachtet, dass der Wattepfropf nicht benässet und ausserdem, dass die ersten drei Paar Kolben nicht geöffnet wurden. Die letzten drei Paar Flaschen wurden dagegen wiederholt geöffnet und tüchtig mit Luft geschüttelt. Jeder Kolben wurde während 4 Tagen in dieser Weise behandelt, dann in nachstehender Form weiter bearbeitet. Die auf dem Dampfbad fast bis zum Kochen erhitzte Flüssigkeit wurde warm filtrirt, nach dem Erkalten das Filtrat mit 80 cbcm. conc. Natronlauge und 20 cbcm. Benzoylchlorid nach der bekannten Methode geschüttelt. Da die stark alkalische Lösung so schlecht filtrirt, so habe ich folgenden Weg eingeschlagen. Die Flüssigkeit mitsammt des Benzoylniederschlags wurde mit starker Schwefelsäure angesäuert, etwas erkalten lassen, dann mit Hilfe der Luftpumpe und Porcellantrichter filtrirt (wodurch diese Procedur in 10 Minuten geendet wird), Niederschlag mit sehr verdünnter Natronlauge zur Entfernung des grössten Theils der Benzoessäure gewaschen, der Rest des

<sup>1)</sup> Am sechsten Tag, als die letzten zwei Portionen verwendet wurden, zeigte dieses Extract noch keinerlei Fäulnissgeruch.

Niederschlags mitsammt dem Filter mit Alkohol digerirt und die warm filtrirte Lösung mit viel Wasser gefällt. Die dadurch entstandene sehr trübe Flüssigkeit wurde alsdann mit etwas Natronlauge schwach alkalisch gemacht,  $\frac{1}{4}$  Stunde auf dem Dampfbad erwärmt und nachher 12 Stunden am kühlen Ort stehen gelassen. Die am Ende dieser Zeit abfiltrirten Niederschläge wurden bei  $100^{\circ}$  getrocknet und gewogen: schliesslich wurde der Schmelzpunkt bestimmt.

In folgender Tabelle lassen sich die erwähnten Resultate erblicken.

**Tabelle VIII.**

Diamine aus Fleisch- und Pankreasextract nach viertägiger Fäulniss bei  $31^{\circ}$  C.

	Anfangs- resp. Endtag der Fäulniss.	Versuche (mit Fäces des Diaminkranken inficirt).		Controlversuche.		Bemerkungen.
		Menge der Benzoyldiamine in gr.	Schmp.	Menge der Benzoyldiamine in gr.	Schmp.	
Ohne Luft geschüttelt.	13.-17. XII. 92.	0,967 <sup>1)</sup>	155-185	0	—	<sup>1)</sup> Die Fäces haben 1 Stunde in Alkohol gelegen.
	14.-18. »	0,030	127 <sup>o</sup>	0	—	
	15.-19. »	0,227	127 <sup>o</sup>	0	—	
Mit Luft geschüttelt.	16.-20. »	0,466	127 <sup>o</sup>	0,226	—	<sup>2)</sup> Mit Fäces, von gesunden Menschen inficirt.
	17.-21. »	1,225	127 <sup>o</sup>	0,466	150 <sup>o</sup>	
	18.-22. »	0,862	127 <sup>o</sup>	0 <sup>2)</sup>	—	

Die Menge der aus dem Versuche vom 13.—17. December (mit Fäces des Cystinkranken inficirt) gewonnenen Benzoyldiamine, sowie der Schmelzpunkt  $155-185^{\circ}$ , sprechen für die Anwesenheit eines Körpers, welcher von den Substanzen, welche aus dem in gleicher Form angestellten Fäulnissversuchen gewonnenen Produkte verschieden zu sein scheint. Die zur Inficirung der Versuchsflüssigkeit benutzten Fäces hatten beim ersten Versuche eine Stunde in Alkohol gelegen. Vielleicht ist dieser Umstand die Ursache des beim

ersten Versuche beobachtenden abweichenden Verhaltens der Benzoylverbindungen.

Wir können aus den angegebenen Werthen der vorigen Tabelle entnehmen, dass die mit anormalen Fäces nicht geimpften Flüssigkeiten keine Spuren von Diaminen zeigten, wenn sie nicht mit Luft geschüttelt wurden. Diese Resultate bestätigen in hohem Masse meine am anderen Ort mitgetheilten Beobachtungen<sup>1)</sup>. Der Luftzutritt in solchen Versuchsfüssigkeiten ist in Folge der Zersetzung des kohlensauren Kalks ein verschwindend kleiner; denn die durch die entstehenden Säuren in Freiheit gesetzte Kohlensäure strömt fortwährend durch den Wattepfropf und verhindert so den Luftzutritt. Dass diese Luftabwesenheit nicht die Diaminbildung in den mit Fäces des Kranken inficirten Flüssigkeiten ganz verhindern konnte, zeigen die aus denselben gewonnenen Benzoyldiamine.

Bei den mit Luft geschüttelten Portionen tritt ebenfalls ganz prägnant hervor, dass die nicht inficirten Flüssigkeits-extracte eine ansehnliche Diaminbildung zeigen, aber immer  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$  geringer als bei den mit den Excrementen des Cystinpatienten geimpften Portionen. Um dem Einwande zu begegnen, dass die Fäces für sich allein eine Erhöhung der Diaminproduction verursache, habe ich bei den zwei letzten Versuchen den ersten Kolben mit Fäces des Cystinpatienten beim Controlversuch mit den Excrementen eines gesunden Mannes inficirt. Bei diesen Versuchen tritt ein noch grösserer Unterschied hervor als bei den früheren, indem der Controlversuch keine Spur von Diaminen lieferte, während in dem Parallelversuch 0,862 gr. Benzoyldiamine erhalten wurden.

Nach diesen Ergebnissen können wir wohl behaupten, dass es im höchsten Grade wahrscheinlich ist, dass die Anwesenheit besonderer Mikroorganismen im Darmkanal unseres Patienten die Diaminbildung verursacht. Die bacteriologische Untersuchung der Darmpilze wäre in Folge dessen sehr wünschenswerth.

<sup>1)</sup> III. Mittheilung Ueber Ptomaine, diese Zeitschr., Bd. XIII.

Die bereits hervorgehobene Thatsache, dass der Diamin-  
 kranke nur Tetramethyldiamin neben Cystin in dem Zeit-  
 abschnitt meiner Untersuchungen ausscheidet, erlaubt an eine  
 Auffassung der Cystinurie zu denken, welche bis jetzt nicht  
 geäußert worden ist. Wir stehen immer vor dem Dilema:  
 ist die Diaminurie ein Sympton der Cystinurie und umgekehrt  
 die Cystinausscheidung ein Sympton der Diaminurie, oder ist  
 die Production von Cystin und Diaminen zufälligerweise bei  
 denselben Patienten zusammengetroffen? Dass diese letzte  
 Hypothese eine ganz unwahrscheinliche ist, zeigt uns die  
 Thatsache, dass in den drei Fällen von Cystinurie, welche  
 in der letzten Zeit genau untersucht worden sind, eine gleich-  
 zeitige Diaminproduction nachgewiesen worden ist. Wenn wir  
 bei der Annahme bleiben, dass Diaminurie und Cystinurie immer  
 zusammentreffen, so kann man die Frage aufwerfen, ob eine  
 dieser Substanzen nicht aus der anderen entstehen könne.  
 Die Untersuchungen von Goldmann und Baumann<sup>1)</sup>  
 haben gezeigt, dass Cystin, oder genauer gesagt, eine dem  
 Cystin sehr ähnliche Substanz im normalen Harn vorkommt.  
 Dagegen Diamine sind weder im Harn noch in den Fäcal-  
 massen gefunden. Der erste Gedanke wäre also, die Ent-  
 stehung der Diamine aus dem Cystin herzuleiten. Aber nach  
 den Untersuchungen von Brieger und Böcklich<sup>2)</sup> musste  
 man annehmen, dass das Cadaverin früher als das Putrescin  
 in Fäulnisflüssigkeiten auftritt. Diese Angaben führen ganz  
 natürlich zu dem Gedanken, dass das Tetramethyldiamin  
 aus dem Pentamethyldiamin entstehen könne.

Im Einklang mit den Angaben von Brieger und  
 Böcklich steht die Hypothese von v. Udránszky und  
 Baumann<sup>3)</sup>, nämlich dass im Darmkanal sich vorwiegend  
 Pentamethyldiamin in den oberen Theilen, wo die Resorption

<sup>1)</sup> Goldmann und Baumann, diese Zeitschr., Bd. XII, S. 257.

<sup>2)</sup> Brieger, Ptomaine, 3. Theil.

<sup>3)</sup> v. Udránszky und Baumann, diese Zeitschr., Bd. XIII, S. 586.



eine lebhaftere ist, in den unteren dagegen Tetramethylen-diamin sich bilde. Die genannten Autoren stützen sich dabei auf die Thatsache, dass im Harn mehr Cadaverin, in den Fäces mehr Putrescin von ihnen gefunden worden ist.

Das Resultat, dass jetzt kein Cadaverin mehr durch den Cystinkranken ausgeschieden wird, bringt ein neues Interesse für diese Frage. Vielleicht spricht dieser Umstand dafür, dass das Putrescin früher als das Cadaverin im Darm entsteht. Auch die in meiner 3. Mittheilung über Ptomaine berichteten Versuche, könnten wie ich glaube, zu Gunsten dieser Annahme gedeutet werden. Nach diesen Untersuchungen sind die Angaben Brieger's und Böcklisch's über die Entstehungsart dieser Ptomaine nicht ganz zutreffend, vielmehr lässt sich sagen, dass Cadaverin und Putrescin zu gleichen Mengen und Zeiten entstehen; so stellte ich aus einem 24stündigem Fäulnissversuch 0,560 gr. Benzoyldiamine dar, aus welchen 0,216 gr. einer bei  $170^{\circ}$  schmelzende Verbindung — also fast reines Dibenzoyltetramethylen-diamin — und 0,139 gr. eines bei  $127^{\circ}$  schmelzendem Körper — d. h. nur wenig verunreinigtes Cadaverindibenzoat — gewonnen wurden. Danach wäre es denkbar, dass zuerst Putrescin auftritt. Ich möchte mich indessen in dieser Frage noch nicht bestimmt aussprechen, weil ich in dieser Richtung eingehende Versuche anzustellen hoffe. Der Unterschied zwischen meinen und Brieger's Angaben ist vielleicht auch durch die Methoden, welche wir anwendeten, bedingt. Den Vortheil der Benzoylirungsmethode, von welcher ich Gebrauch machte, von dem Brieger'schen Verfahren, habe ich schon am anderen Ort hervorgehoben.

Wie aber auch die Folge in der Entstehung von Putrescin und Cadaverin entschieden werden wird, die bei unserem Cystinpatienten erhaltenen Befunde lassen die Verhältnisse zwischen Cystin- und Diamineausscheidung nicht wie früher erklären.

In der folgenden Tabelle 9 ist ein Ueberblick über die Ausscheidungsverhältnisse der Diamine und des Cystins, soweit diese von mir festgestellt werden konnten, gegeben.

Tabelle IX.

	Datum.	Benzoyldiamine aus Harn für einen Tag berechnet.	Schmelz- punkt.	Menge der Benzoyl- diamine aus Fäces f. einen Tag berechnet.	Schmelz- punkt.	Gesamt- menge der Diamine aus Harn und Fäces für einen Tag berechnet	Benzoyl- Cystin für einen Tag berechnet.
Kost mit Käse.	3. XII. 92.	0,305	172°	1,252	171°	1,557	0,301
	5. »	0,065	174°	1,151	170°	1,216	0,695
	6. »	0,105	174°	1,736	173°	1,841	0,985
	7. »	Spuren.	—	1,452	173°	1,452	0,391
	8. »	nicht bestimmt.	—				
	9. »	Spuren.	—	1,327	173°	1,327	0,212
Kost mit Kohlehydrate.	10. »	0,214	172°	0,384	172°	0,598	0,558
	11. »	0,091	173°	0,609	173°	0,700	0,706
	12. »	0,105	172°	0,547	174°	0,652	0,287
	13. »						
	14. »						
	15. »						

Wenn wir einen Blick auf die Tabelle 9 werfen, so gewinnen wir den Eindruck, als ob die Resorption des Tetramethyldiamins durch den Darm gar nicht mit der Menge des gebildeten Diamins im Verhältniss stände. So sehen wir, dass an jenen Tagen, in denen die genannte Diaminbildung eine sehr hohe war, die Diaminwerthe im Harn verhältnissmässig niedrig blieben (Vergleiche 5.—7., 10.—11., 12.—13. December). So sehen wir auch, obgleich die Methode zur Cystingewinnung keine quantitative ist, dass an jenen Versuchstagen, in welchen die Diaminbildung eine hohe, die Cystinausscheidung verhältnissmässig eine niedrige war. Das gilt besonders für die Periode, während welcher der Cystinpatient sich vorwiegend mit Käse nährte. In den letzten Tagen der Kohlenhydratefütterung änderte sich dieses Verhältniss ganz. Dass aber an mehreren Tagen die Cystinausscheidung niedrig war, wo gerade die Diamine vermehrt waren, lässt vermuthen, dass das Cystin selbst in Diamin umgewandelt werden könne. Wenn wir die Constitution des

7 Cystins ins Auge fassen, so sehen wir, dass das Cystin vom Tetramethyldiamin nur durch je zwei Molecülen  $\text{CO}_2$  und dem Gehalt an S sich unterscheidet.

Durch einen Reductionsprocess könnte sich z. B. unter Spaltung von  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{S}$  aus dem Cystin Tetramethyldiamin bilden.

Dass die Fütterungsversuche mit Cystin bei Hunden ein solches Resultat nicht ergeben haben, sondern nur eine Vermehrung der Schwefelsäureausscheidung, beweist nicht, dass die Anwesenheit im Darm besonderer Mikroorganismen, welche meine Impfungsversuche sehr wahrscheinlich machen, eine solche Spaltung bewirken können.

Mit dieser Hypothese steht ferner auch in Widerspruch die Thatsache, dass v. Udránszky und Baumann<sup>1)</sup> in den Darmentleerungen des Cystinpatienten kein Cystin fanden. Ich will desshalb gar nicht verkennen, dass die von mir angestellte Hypothese noch durchaus einer weiteren Begründung bedarf.

## 6.

Wenn ich jetzt die Ergebnisse obiger Versuche kurz zusammenfasse, so kann ich folgende Thatsachen feststellen:

1. In dem späteren Verlauf der Cystinurie wird nur Tetramethyldiamin gebildet.
2. Das Darreichen von Napfkäse erzeugt bei Diaminurie keine Verminderung, sondern eher eine Steigerung der Production von Diamine.
3. Die Ernährung mit Kohlehydraten dagegen mindert sehr stark die Diaminbildung.
4. Die Impfung von Nährflüssigkeiten mit Fäces des Diaminkranken steigert in solchen Fäulnissversuchen die Entstehung von Ptomainen.
5. Bei nicht geimpften Flüssigkeiten hindert der Luftabschluss während der ersten Tage die Bildung der Diamine (während 4 Tagen in den angestellten Versuchen).

Freiburg i. B., den 9. Januar 1893.

1) v. Udránszky und Baumann, l. c., S. 594.