

Ein Fall von Alkaptonurie.

Von

Dr. **H. V. Ogden**, prakt. Arzt in Milwaukee (Wisconsin).

Der Redaction zugegangen am 16. September 1894.)

Der Fall von Alkaptonurie, von dem hier die Rede ist, wurde im Juli 1890 entdeckt, und im Herbst desselben Jahres dem Mil. Med. Verein als solcher unterbreitet. Der Patient war zu jener Zeit ein gesunder Mann von 45 Jahren. Seine Eltern und Geschwister sind alle todt und soweit ihm bekannt ist, hat keiner derselben je Alkaptonurie gezeigt; aber seine Aussage, diesen Punkt betreffend, fällt nicht sehr ins Gewicht, da er nicht wusste, dass sein eigener Harn irgend etwas Auffallendes bot, ehe ich ihn davon in Kenntniss setzte.

Bis vor einem Jahre führte der Patient eine vorwiegend sitzende Lebensweise; er war nie ernsthaft krank, und mit Ausnahme gelegentlicher Anfälle von Dyspepsia oder Supra-orbital-Neuralgie war er immer gesund. Die allgemeine Charakteristik und die Reactionen des Harns, welcher nie Eiweiss enthielt, waren die des Alkaptonharnes, nämlich:

Allmähliges Dunkelwerden, wenn er dem Lichte und der Luft ausgesetzt wird; schnelles Dunkelwerden auf Zusatz eines Alkalis, wobei die Verfärbung an der Oberfläche beginnt; Reduction alkalischer Kupferlösung beim Erwärmen; augenblickliche Reduction ammoniakalischer Silberlösung in der Kälte, das Misslingen der Gährungsversuche und optische Inaktivität.

Im Januar 1891 machte ich einige Experimente, um den Einfluss der Diät und gewisser Arzneien auf das Reduktionsvermögen des Harnes festzustellen. Die angewandten Arzneien waren Gallussäure, Tannin und Benzoësäure. Diese wurden

in ziemlich geringen Quantitäten gegeben, wobei sich herausstellte, dass keine derselben das Reductionsvermögen des Harns in irgend einer Weise beeinflusste. Ganz anders verhielt es sich mit der Diät. Zwar konnte man nicht bemerken, dass die Zufuhr von Kohlehydraten in der Nahrung irgend einen Einfluss auf die reducirende Eigenschaft des Harnes ausübte. Letztere blieb unverändert, wenn der Patient gewöhnliche gemischte Kost zu sich nahm, oder wenn er vorwiegend mit Milch und Cerealien sich ernährte. Dagegen wurde das Reductionsvermögen des Harns erheblich gesteigert, als zu reichlicher Fleischdiät übergegangen wurde, wie aus Tabelle I hervorgeht.

Tabelle I.

		Summe in cbcm.	Spec. Gew.	Harn- stoff.	Reduction auf Trauben- zucker berechnet.
Mittel von 6 Tagen im Januar 1891	Gewöhnliche ge- mischte Kost	1213	1,017	16,4	45,8 gr.
Mittel von 3 Tagen im Januar 1891	Sehr reichliche Fleischdiät	1375	1,020	24,3	75,3 gr.

Diese Experimente sind ausgeführt worden, ehe die Arbeit von Wolkow und Baumann¹⁾, welche ungefähr um diese Zeit publicirt wurde, mir zu Gesicht kam, und infolge dessen sind die Berechnungen des Reductionsvermögens des Harns insofern nicht ganz zutreffend, als sie die Menge der vorhandenen reducirenden Substanz nur indirect ergeben. Andererseits sind diese Bestimmungen unter sich sehr wohl vergleichbar. Die zur Ermittlung der reducirenden Substanz angewandte Methode war eine Modification derjenigen von Fehling für die quantitative Bestimmung des Traubenzuckers.

II.

Da die verschiedenen Reactionen des Harnes dieses Patienten wenig Zweifel liessen über die Natur der darin enthaltenen reduzirenden Substanz, so war es dennoch wünschens-

¹⁾ Zeitschrift für physiol. Chem., Bd. XV, S. 228.

werth, den Versuch zu machen, sie mit der von Wolkow und Baumann aus Alkaptonharn gewonnenen Homogentisinsäure zu indentificiren, und mit diesem Ziel vor Augen stellte ich einige Krystalle des Bleisalzes dar, nach einer mir von Prof. Baumann brieflich mitgetheilten Methode, welche folgendermaassen lautete:

«Es wäre nur nöthig, dazu den Harn von 1—3 Tagen mit verdünnter Schwefelsäure (1:12) — 75 cm. auf einen Liter Harn — zu versetzen und im Wasserbade einzudunsten bis auf $\frac{1}{10}$ Volumen. Der eingedampfte angesäuerte Harn wäre 4—5 Mal mit dem 3fachen Volumen Aether zu extrahiren. Die Aetherauszüge werden abdestillirt. Der syrupöse Rückstand wird in der 30—60fachen Menge Wasser gelöst, filtrirt, erwärmt, mit neutralem Bleiacetat versetzt und heiss filtrirt. Beim Erkalten krystallisirt das homogentisinsaure Blei aus, welches gewöhnlich so gut wie rein ist».

Ich habe bei meinen Versuchen die Beobachtung gemacht, dass bei Anwendung von basischem Bleiacetat die Krystalle des homogentisinsauren Bleis reichlicher und schneller abgeschieden wurden, als in den Fällen, wo neutrales Bleiacetat gebraucht wurde.

Aus diesem Grunde ist die Fällung mit basischem Bleiacetat vorzuziehen, besonders wo es sich um die Abscheidung geringerer Mengen der Säure handelt.

Eine kleine Menge der auf diese Weise erhaltenen Bleisalzkrystalle, welche sowohl mit basischem als auch mit neutralem Bleiacetat abgeschieden waren, wurden Herrn Prof. Baumann geschickt, welcher mir betreffs derselben Folgendes schrieb:

«Beide Bleisalze schmelzen bei 214° unter Gasentwicklung, wie das homogentisinsaure Blei. Der Krystallwassergehalt wurde zu 9,15 und 9,23 % bestimmt, während die Theorie für $\text{Pb}(\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_4)_2 + 3\text{H}_2\text{O} = 9,08\%$ erfordert.

Aus dem grösseren Präparate mit basischem Bleiacetat gewonnen, wurde die freie Säure dargestellt; sie krystallisirte mit einem Mol. Krystallwasser, welches bei gewöhnlicher Temperatur entweicht. Krystallform und Löslichkeitsverhältnisse stimmen völlig mit der Homogentisinsäure überein. Der

Schmelzpunkt der wasserfreien Säure lag bei 147°. (Homogentisinsäure schmilzt bei 146,5—147°).

Eine Analyse der wasserfreien Säure ergab Folgendes:
0,4905 gr. Substanz gaben 0,4015 gr. CO₂, entsprechend 57,48% C und 0,0858 gr. H₂O, entsprechend 5,00% H.

	Gefunden:	Berechnet für C ₈ H ₈ O ₄ :
C	57,48	57,14
H	5,00	4,76

Das Verhalten der Säure gegen Eisenchlorid, Natronlauge und ammoniakalische Silberlösung stimmte genau mit den Eigenschaften der Homogentisinsäure überein.

Es unterliegt darnach keinem Zweifel, dass beide Präparate das Bleisalz der Homogentisinsäure darstellen.

III.

Da es somit bewiesen war, dass die Alkaptonurie in diesem Falle durch das Vorhandensein der Homogentisinsäure bedingt sei, so machte ich neuerdings einige Bestimmungen (vide Tabelle II) der täglich ausgeschiedenen Menge, nach der Methode Baumann's (diese Zeitschrift, Bd. XVI, S. 268 ff.).

Tabelle II.

Datum.	Harnmenge in cbcm.	Spec. Gew.	Re- action.	Harn- stoff für die Tages- menge	Reduction			Bemerkungen.
					in cbcm. N ² in Ag- Lösung mit 10 cbcm. Harn.	in gr. Homog.- Säure berechn. für die T.-Menge.	in gr. Ag be- rechnet für die T.-Menge.	
29. V. 94.	924	1,015	Sauer	16,632	11	4,191	11,00	Der Patient erhält an allen diesen Tagen gewöhnliche gemischte Kost.
30. » »	664	1,022	»	14,608	15,7	4,299	11,28	
31. » »	7473	1,016	»	19,885	8	4,859	12,75	
1. VI. »	1220	—	»	21,960	9,2	4,628	12,14	
5. » »	1440	—	»	19,440	7,5	4,453	11,68	
6. » »	1203	—	»	16,842	9,9	4,911	12,89	
7. » »	900	1,021	»	17,550	14,1	5,233	13,73	
9. » »	955	1,023	»	19,571	14,1	5,553	14,57	
10. » »	965	1,017	»	24,125	15,1	6,009	15,77	
11. » »	600	1,024	»	15,600	17,5	4,330	11,36	
12. » »	737	1,017	»	14,371	12,5	3,799	9,97	
13. » »	610	1,022	»	15,860	18,1	4,553	11,95	
Durchschnitt	974	—	—	18,03	12,7	4,73	12,42	

Aus obiger Tabelle ist ersichtlich, dass der Durchschnitt der täglichen Ausscheidung von Homogentisinsäure 4,73 gr. war (entsprechend 12,42 gr. Silber). Dieser Werth kommt der Homogentisinsäureausscheidung von 4,84 gr. pro Tag, entspr. 12,7 gr. Silber), welche Wolkow und Baumann¹⁾ beobachtet haben, sehr nahe, während er die von Embden²⁾ bei einer Frau ermittelte Homogentisinsäureproduction von 3,2 gr. pro Tag (entsprechend 8,39 gr. Silber) nicht unwesentlich übersteigt. Wie nicht anders zu erwarten war, ersehen wir ebenfalls aus Tabelle II, dass die Harnstoff-Curve der Homogentisinsäure ziemlich genau folgt. Dieser Zusammenhang zeigt sich am Deutlichsten bei der Vergleichung der extremen Werthe. So findet beispielsweise die Maximalausscheidung von Harnstoff (24,12) und die grösste Ausscheidung Säure (6,0) an demselben Tage statt, sowie auch die niedrigsten Werthe der Production des Harnstoffs und der Homogentisinsäure zusammenfallen (14,37 gr. Harnstoff und 3,79 gr. Säure). Diese Uebereinstimmung ergibt sich auch schon aus der Tabelle I.

IV.

Es war meine Absicht, einige Experimente zu machen, mit Arzneien, welche den Fäulnis- und Gährungsprocess in dem Darmkanal verhindern; da aber der Patient oft genöthigt war, zu verreisen, und nicht im Stande war, den täglichen Harn mehr als ein- oder zweimal die Woche aufzubewahren, so wurde der Versuch schon am zweiten Tage eingestellt. Die einzige Arznei, welche angewandt wurde, war Naphthol 0,4 gr. fünfmal im Laufe eines jeden Tages.

Die Quantität des Medicamentes war vielleicht zu klein und die Dauer der Zeit zu kurz, um durchaus entscheidende Resultate zu erzielen, aber so wie sie sich ergaben, zeigt Tabelle III.

¹⁾ Baumann, Zeitschr. f. Phys. Chem. Bd. XV, S. 262.

²⁾ Embden, Zeitschr. f. Phys. Chem., Bd. XVIII, S. 311.

Tabelle III.

Datum.	Menge.	Spec. Gew.	Re-action.	Harn-stoff.	Reduction			Be-merkungen.
					in cbcm. $\frac{1}{10}$ N-Ag-Lösung für 10 cbcm. Harn.	in gr. Homog.-Säure be-rechnet für die T.-Menge.	in gr. Ag be-rechnet für die T.-Menge.	
18. VI. 94.	—	—	—	—	—	—	—	An beiden Tagen wurden je 2,0 β -Naphthol gegeben.
19. » »	1361	1,014	Sauer	18,373	9	5,051	13,25	
20. » »	1131	1,018	»	21,262	10,8	5,037	13,22	
Mittel . .	1246	1,016	—	19,81	9,9	5,04	13,23	—

V.

Versuche, die Quantität der Harnsäure in diesem Alkaptonharn zu bestimmen, gaben ähnliche Resultate, wie bei dem von Embden beobachteten Falle. Es erwies sich, dass der Zusatz von Salzsäure zu dem Harn keine Fällung von Harnsäurekrystallen verursacht. Es ist indessen zu bemerken, dass der Zusatz von Salzsäure zu einer Mischung gleicher Theile von normalem, Harnsäure enthaltenden, Urin und von Alkaptonharn gleichfalls keine Fällung von Harnsäure nach zwei Tagen ergab.

Die Bestimmung der Harnsäure nach der Methode von Fokker-Salkowski, modificirt durch Embden¹⁾, ergab folgende Werthe:

Tabelle IV.

Datum.	Menge.	Spec. Gew.	Reaction.	Harnsäure.	
				Gewogen in 200 cbcm Harn.	Berechnet auf die Tagesmenge.
4. VI. 94. .	1220	—	Sauer	0,0004	0,00244
7. » » .	900	1,021	»	0,0022	0,0099
9. » » .	955	1,023	»	0,0087	0,0406
11. » » .	600	1,024	»	0,0022	0,0066

Wie aus Tabelle IV ersichtlich, war die Menge gewogener Harnsäure ausserordentlich gering, was mit den Beobachtungen von Embden²⁾ durchaus übereinstimmt.

¹⁾ Embden, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. XVIII, S. 309 ff.

²⁾ Derselbe, ebendasselbst, Bd. XVIII, S. 327.

Es bedarf noch weiterer Versuche und Analysen zur Erklärung der verminderten Harnsäureausscheidung bei Alkaptonurie, wie sie von Embden und mir gefunden wurde.

Zu diesem Zwecke unternahm ich nach obiger Methode eine Reihe von Analysen von Alkaptonurin und von einer Mischung desselben Alkaptonurines und eines normalen Harnsäure enthaltenden Urins. Leider konnte diese Serie nicht vollendet werden, und die wenigen abgeschlossenen Analysen gaben kein entscheidendes Resultat. Eine Beobachtung scheint mir aber eine Anleitung an die Hand zu geben, dass nämlich das saure Filtrat, welches nach vorschriftsmässigem 6 stündigem Stehen keinen Niederschlag von Harnsäurekrystallen gab, diesen häufig erst nach 1—5 Tagen zeigte. Dies ereignete sich sowohl bei dem Alkaptonurin, als auch bei der Mischung.