

Einige Beobachtungen über die Verbreitung der Chondroitinschwefelsäure.

Von

Carl Th. Mörner in Upsala.

(Der Redaction zugegangen am 9. November 1894.)

Vor einigen Jahren hatte ich Gelegenheit, die Auffindung einer Aetherschwefelsäure in der Grundsubstanz des hyalinen Knorpels mitzuthellen¹⁾. Diese Thatsache war insofern von Interesse, dass man früher keine Aetherschwefelsäure als Bestandtheil von Organen oder Geweben kannte. Dazu kam, dass die Aetherschwefelsäure des Knorpels — ich nannte dieselbe Chondroitsäure — mit den Aetherschwefelsäuren, die man aus dem physiologisch-chemischen Gebiete früher kennen lernte, z. B. Phenol-Indoxyl- oder Skatoxylschwefelsäure, sehr wenig verwandt sich herausstellte. Die Chondroitinschwefelsäure, wie sie von Schmiedeberg, welcher mit vieler Mühe und unermüdlicher Arbeit ihre Constitution zu erforschen suchte²⁾, später benannt wurde, ist nämlich sowohl in freiem Zustand als auch in ihren Metallverbindungen entschieden colloidal, in Alkohol unlöslich und gibt beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren eine reducirende Substanz.

Obwohl mehrere Jahre vergangen sind, seitdem die zuerst in dem Trakealknorpel des Rindes entdeckte Chondroitinschwefelsäure beschrieben wurde, kennt man über ihre Verbreitung in den verschiedenen Geweben des thierischen Organismus, sowie ihr Vorhandensein in den verschiedenen

¹⁾ Skandinav. Archiv f. Physiologie, Bd. I, S. 210, 1889.

²⁾ Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 28, S. 354, 1891.

Thierklassen noch sehr wenig. Bisher ist die Chondroitinschwefelsäure nur in folgenden vereinzelt Fällen nachgewiesen worden; in:

1. Tracheal- und Larynxknorpel des Rindes (Verf.¹⁾;
2. Nasenscheidewand und Ohrenknorpel des Schweines (Schmiedeberg²);
3. Skeletknorpel einer Rochenart, *Raja batis*³), und einer Haifischart, *Scymnus microcephalus*⁴) (Lönnberg);
4. Amyloidleber (Oddi⁵).

In der Absicht, die Kenntniss über das Vorkommen der Chondroitinschwefelsäure einigermaßen zu erweitern, habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt, um dieselbe, wenn möglich, auch an anderen Orten aufzufinden. Dabei ist eine und dieselbe Methode, ob die Untersuchung sich auf Knorpel, Knochen, parenchymatöse Organe oder Flüssigkeiten bezog, consequent eingehalten worden.

Das fein zerkleinerte Material wurde bei Zimmertemperatur mit 2 Theilen 2 proc. Kalilauge digerirt. Nach 2 Tagen wurde mit 3 Theilen Wasser verdünnt und durch Leinwand filtrirt. Die alkalische Flüssigkeit wurde mit Essigsäure bis zu deutlich saurer Reaction versetzt, unmittelbar darauf Baryumcarbonat in überschüssiger Menge hinzugethan, und die Mischung nach kurzem Aufkochen filtrirt. Nachdem die Flüssigkeit von der Hauptmasse Eiweiss, das als Alkalialbuminat auf dem Filter blieb, also befreit war, wurde das Filtrat, mit ein wenig Baryumcarbonat versetzt, bis zur Trockenheit am Wasserbade concentrirt.

Der Rückstand wurde einige Minuten lang mit Wasser ausgekocht, dann filtrirt und das Filtrat, das durch die Baryumbehandlung von präformirter Schwefelsäure vollständig

¹) Loc. cit.

²) Loc. cit.

³) Upsala Läkareförenings förhandl., Bd. 24, S. 495, 1889. Ref. in Jahresber. ü. die Fortschr. d. Thierchemie, Bd. 19, S. 325.

⁴) Upsala Läkareförenings förhandl., Bd. 25, S. 249, 1890.

⁵) Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 33, S. 376, 1894.

befreit war, mit Alkohol gefällt. Der Niederschlag, welcher die Chondroitinschwefelsäure, falls sich solche im untersuchten Material befand, enthalten muss, wurde mit kochendem Alkohol ausgewaschen und auf seinen Gehalt an Chondroitinschwefelsäure durch ihr Verhalten zu: 1. Leimlösung + Essigsäure, 2. Eisessig in Ueberschuss und 3. Kochen mit verdünnter Salzsäure (Abspaltung freier Schwefelsäure und reduc. Substanz) weiter geprüft.

Von jeder Knorpelart nahm ich 10—20 Gr. in Arbeit, vom übrigen Material wenigstens 100 Gr., ausser von Synovia, wovon eine so grosse Quantität nicht zur Verfügung stand, und von welchem Material ich nur so viel zur Untersuchung angewendet habe, als durch Spülen mit Wasser aus 6 Fussgelenken gewonnen werden konnte.

Was die Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit der angegebenen Methode betrifft, hat sich bei Controlversuchen mit Blut, dem Chondroitinschwefelsäure absichtlich beigemischt war, herausgestellt, dass 0,01—0,03 Gr. Chondroitinschwefelsäure sich mit Leichtigkeit in 100 Gr. Blut nachweisen lassen. In den Fällen, wo die Chondroitinschwefelsäureprüfung bei Benutzung des oben angegebenen Verfahrens und derselben Materialquantität negativ ausgefallen ist (z. B. bei Blut, Knochen, Leber), ist also das Vorhandensein von Chondroitinschwefelsäure ausgeschlossen, so weit es sich nicht um äusserst geringe Spuren handelt, welche, wenn sie überhaupt vorhanden sein sollten, erst bei Bearbeitung grosser Materialmengen zu Tage treten würden. Anfänglich nahm ich mir vor, die verschiedenen Theile ein und derselben Thierart zu untersuchen, und wählte dazu das erwachsene Rind als das am leichtesten zu beschaffende Untersuchungsobject.

Aus früheren Untersuchungen war es mir bekannt, dass bei diesem Thier der Knorpel der Luftröhre und des Kehlkopfes Chondroitinschwefelsäure enthält. Es lag nun nahe, zu erforschen, wie andere in verschiedenen Körpertheilen befindliche Knorpel und besonders die von den Histologen aufgestellten Knorpelgruppen: hyaliner, elastischer und Bindegewebe-Knorpel, sich in dieser Hinsicht verhalten.

Folgende Knorpelarten wurden untersucht:

A. *Hyaliner* Knorpel von:

1. Luftröhre (Trachea);
2. Bronchen verschiedener Kaliber;
3. Ringknorpel;
4. Schildknorpel;
5. Giessbeckenknorpel;
6. Nasenflügel;
7. Nasenscheidewand;
8. Zungenbein (Cornu majus desselben);
9. Rippen;
10. Schädel (Condylus occipitalis desselb.);
11. Schenkelbeinkopf (Caput femoris);
12. Schienbein (Caput desselb.);
13. Kniescheibe;
14. Fersenbein (Calcaneus).

B. *Elastischer* Knorpel von:

1. Kehlkopfdeckel;
2. Ausserohr.

C. *Bindegewebe*-Knorpel von:

1. Intervertebralscheiben;
2. Hüftpfanne (Labrum glenoideum desselb.);
3. Zwischengelenkscheiben des Kniegelenks;
4. Gleitscheibe (in die Fersensehne hinter dem Fersenbein eingefügt).

Die Resultate stimmten gut überein: in allen untersuchten Knorpelarten ohne Ausnahme war Chondroitinschwefelsäure ohne Mühe und in reichlicher Menge nachzuweisen. Was dabei in erster Linie beachtet zu werden verdient, ist, dass auch die elastischen und die bindegewebigen Knorpel Chondroitinschwefelsäure enthalten — hierüber liegen keine frühere Angaben vor mit Ausnahme der von Schmiedeberg's über das Vorkommen von Chondroitinschwefelsäure im elastischen Knorpel des Schweineohres¹⁾ — ferner, dass überhaupt nicht ein einziger Knorpel, welcher Art immer, Chondroitinschwefel-

¹⁾ Loc. citat.

säure entbehrt, welche letztere darum, wenigstens was die in Frage stehende Thierart anbetrifft, für jede der von den Histologen erkannten Knorpelarten constant erachtet werden muss.

Weiter wurden die Versuche auf andere Theile nicht knorpelartiger Natur erstreckt, wobei folgendes Material in Betracht kam:

1. Knochen (Diafystheile aus Femur und Tibia);
2. Knochenmark;
3. Sehnen (Achilles-);
4. Muskel;
5. Rückenmark;
6. Leber;
7. Bauchspeicheldrüse;
8. Niere;
9. Milz;
10. Hoden;
11. Milchdrüse;
12. Thymusdrüse (des Kalbes);
13. Blut;
14. Synovia.

Ebenso constant, wie die Chondroitinschwefelsäure sich in reichlicher Menge in jeder Knorpelart darbot, ebenso unmöglich war es, in irgendwelchem der genannten Untersuchungsobjecte Chondroitinschwefelsäure nachzuweisen, welche also — wir halten uns fortwährend nur an die obengenannte Thierart — nicht nur ein constanter Bestandtheil des Knorpelgewebes, sondern auch eine demselben specifische Substanz zu sein scheint.

Ein solcher Ausspruch scheint mir nicht gar zu gewagt, wenn er auch vorläufig von einem bei der Untersuchung zu Tage getretenen Factum, wenigstens scheinbar, widersprochen wird. Wenn ich nämlich die Aorta (abdominalis) auf einen Gehalt an Chondroitinschwefelsäure prüfte, wurden zu meiner Ueberraschung typische Reactionen erhalten; die Menge der Säure war nicht gross im Verhältniss zu der, welche man aus Knorpelgewebe zu erhalten pflegt, ihr Vorhandensein jedoch

unbestreitbar. Ebenso verhielt es sich mit den übrigen Abschnitten der Aorta (Arcus aorto, Aorta descendens), die ich besonders prüfte, sowie mit Arteria pulmonalis.

Was nun die Aorta betrifft, stellte ich durch besondere Versuche, bei denen die Tunica intima nebst den nächstliegenden Schichten der Tunica media (im Ganzen ungefähr $\frac{1}{5}$ der Dicke der Aortawand umfassend) von den äusseren $\frac{4}{5}$ lospräparirt wurden, fest, dass die beim Prüfen der Aorta im Ganzen erhaltene Chondroitinschwefelsäure ihren hauptsächlichlichen Ursprung in den inneren Schichten hat.

Beim Versuche, diesen Chondroitinschwefelsäuregehalt der grossen Arterien zu erklären, stellt man sich natürlich zunächst die Frage: findet sich vielleicht in den Arterien (besonders in ihren inneren Schichten) eine knorpelartige Substanz in so unbedeutender Menge oder in einer so atypischen oder larvirten Form, dass sie von den Histologen nicht als solche erkannt und aufgefasst worden ist? Dabei hat man z. B. an die sogenannte subendotheliale Schicht zu denken, die im Aussehen und in ihrem Verhältniss Farbstoffen gegenüber mit einer äusserst dünnen Knorpellamelle vielfach zu übereinzustimmen scheint.

Von der Specificität der Chondroitinschwefelsäure für Knorpelbildungen, welcher Art immer, überzeuge ich nicht daran, dass man aus dem Vorhandensein der Chondroitinschwefelsäure in den grossen Arterien auf deren Gehalt an Knorpelsubstanz in irgend einer Form schliessen darf. Eine nähere histologische Prüfung der grossen Arterien, besonders ihrer inneren Schichten, wäre behufs Erörterung dieser Frage sehr wünschenswerth.

Beiläufig mag hier erwähnt werden, dass auch die menschliche Aorta bei der Untersuchung, an frischem Material aus dem hiesigen pathologisch-anatomischen Institute angestellt, sich als ebenso deutlich chondroitinschwefelsäurehaltig erwies.

Mit der eben in Kürze wiedergegebenen Untersuchung beschäftigt, wurde ich auch auf das pathologisch-chemische Gebiet gelenkt, hauptsächlich durch eine Angabe Schmiede-

berg's¹⁾), dass er bei Prüfung eines Enchondroms keine Chondroitinschwefelsäure darin nachweisen konnte. Weitere Angaben über das Verhalten der Knorpelgeschwülste in dieser Beziehung liegen, so viel ich weiss, in der Literatur nicht vor, weswegen ich das freilich unbedeutende Material, das ich aus den pathologisch-anatomischen Instituten in Upsala und Stockholm erhalten konnte, in Untersuchung genommen habe, in allem 8 pathologische Knorpelbildungen, 1—6 aus Upsala, 7—8 aus Stockholm²⁾).

1. «Enchondroma phalangum pollicis»; 1865 extirpirt.
2. «Enchondroma dorsi manus», von einem 16jährigen Knaben; 1873 extirpirt.
3. «Chondroma osteoides mucosum tibiae», von einem 15jährigen Mädchen; 1874 extirpirt.
4. «Enchondrom der Lunge».
5. «Enchondrom von der Gegend hinter dem Ohr».
6. «Enchondrom».
7. «Enchondrom der Hoden» eines 30jährigen Mannes.
8. «Exostosis cartilaginea humeri».

Nicht weniger übereinstimmend als beim normalen Knorpel gestaltet sich auch hier das Resultat: in jeder der untersuchten pathologischen Knorpelbildung fand sich Chondroitinschwefelsäure in beträchtlicher Menge.

Natürlich wäre es nicht berechtigt, nur aus dieser wenig umfassenden Untersuchung den Schluss zu ziehen, dass eine jede Enchondrombildung diese Säure enthalten muss; doch wage ich es, auf den bisher gemachten Erfahrungen über die Verbreitung der Chondroitinschwefelsäure gestützt, meine feste Vermuthung auszusprechen, dass jede Knorpelgeschwulst ohne Ausnahme bei einwandfrei ausgeführter Untersuchung sich chondroitinschwefelsäurehaltig zeigen wird. Betreffs Schmiedeberg's negativer Angabe kann ich mich von der Richtigkeit derselben nicht überzeugt fühlen, da die kurz gefasste Be-

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ Nähere Angaben, als die hier citirte, sehr unvollständige, waren nicht zu erhalten.