

## Zur Kenntniss der Kynurensäure.

Von

Dr. Achille Capaldi aus Neapel.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts zu Berlin.)

(Der Redaction zugegangen am 8. Februar 1897.)

Obgleich seit der Entdeckung der Kynurensäure im Hundeharn<sup>1)</sup> durch Liebig über 40 Jahre verflossen sind, und obgleich die Constitution dieser Säure durch die Arbeiten von Schultzen u. Schmiedeberg und Kretschy völlig aufgeklärt ist, wissen wir über ihre Herkunft und die Art ihrer Entstehung so gut wie nichts. Im Allgemeinen kommen die Untersucher dahin überein, dass eine Beziehung zwischen Fleischnahrung und Kynurensäureausscheidung besteht in dem Sinne, dass die Ausscheidung bei Fleischfütterung am grössten ist, wenn auch Beobachtungen vorliegen, dass im Hunger Kynurensäure im Harn erscheint und dass dieselbe bei Ernährung mit Fleisch fehlt.

Die aromatische Natur der Säure legte den Gedanken nahe, ihre Entstehung gleich der Bildung der anderen aromatischen Substanzen des Harns in den Darm zu verlegen und auf die Zersetzung des Eiweiss durch Bakterien zurückzuführen. Baumann<sup>2)</sup> trat dieser Frage zuerst experimentell näher, er untersuchte den Harn eines Hundes, der zur Unterdrückung der Fäulnissprozesse im Darm einige Tage gehungert hatte und

<sup>1)</sup> Im Harn anderer Thiere wurde diese Säure bisher nicht gefunden, allerdings auch wohl nicht gesucht; ich selbst untersuchte den Harn von Wölfen und Füchsen aus dem hiesigen zoologischen Garten; ohne Kynurensäure nachweisen zu können.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 10, S. 131.

während fortdauernden Fastens in Zwischenräumen von je 2 Tagen drei Mal Dosen von je 2 Gramm Calomel bekam. Während die Aetherschwefelsäuren vollkommen verschwanden, erfuhr die Ausscheidung der Kynurensäure keinerlei Veränderung. Die Menge der täglich ausgeschiedenen Säure schwankte bei einer täglichen Harnmenge von 200—300 cc. zwischen 0,06 und 0,10 gr. während der ganzen Dauer des Versuchs, der sich über 10 Tage erstreckte. In einem gewissen Gegensatz hierzu fanden Rosenhain<sup>1)</sup> und Haagen<sup>2)</sup>, dass die Eingabe einiger sogenannter Darmdesinficientien, wie Naphthalin, Salol, Thymol u. a. die Kynurensäureausscheidung zum Theil sehr erheblich herabsetzen. War es aber schon auffallend, dass der Grad der Abnahme in keinem Verhältniss zu dem an dem Absinken der Indikanmenge gemessenen Werth der betreffenden Mittel als Desinficientien stand, so sprach die Beobachtung, dass Jodoform, welches nach Morax<sup>3)</sup> die Quantität der gepaarten Schwefelsäuren stark vermindert, ohne Einfluss auf die Kynurensäureausscheidung ist, ebenso wie die oben erwähnte Erfahrung von Baumann, entschieden dafür, den Effekt der genannten Mittel nicht durch ihre desinficirenden Eigenschaften zu erklären, sondern durch irgend welche andere Einwirkung, die sie auf den Organismus ausüben. Wie leicht die Kynurensäureausscheidung zu beeinflussen ist, geht aus einem weiteren Versuch von Haagen hervor, in dem die Menge der täglich producirten Säure erheblich abnahm, als statt des rohen Fleisches sterilisirtes gefüttert wurde. Es ist wohl ganz unmöglich, diese Abnahme auf eine Abnahme der Fäulnissvorgänge im Darm zurückführen zu wollen, denn es hat gewiss auf die Intensität der bakteriellen Zersetzung nicht den geringsten Einfluss, ob das Fleisch sterilisirt oder nicht sterilisirt eingeführt wird. Ich selbst beobachtete im Laufe meiner Untersuchungen, dass die Kynurensäure aus dem Harn eines Hundes.

<sup>1)</sup> Beiträge zur Kenntniss der Kynurensäurebildung im Thierkörper. Dissertation. Königsberg 1886.

<sup>2)</sup> Ueber den Einfluss der Darmfäulniss auf die Entstehung der Kynurensäure beim Hunde. Dissertation. Königsberg 1887.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 10, S. 318.

der ununterbrochen Fleisch erhielt, ohne jeden ersichtlichen Grund vollkommen verschwand<sup>1)</sup>.

Wenn auch nach dem Gesagten eine Beteiligung der Bakterien an der Bildung der Kynurensäure sehr unwahrscheinlich war, so schien es mir doch nicht überflüssig, in dieser Richtung noch folgende beiden Experimente zu machen. 1) Es wurde gehacktes Fleisch mit Rinderpankreas mehrere Tage im Brutschrank verdaut, die Flüssigkeit zum Kochen erhitzt und filtriert, das Filtrat sterilisiert, mit Darminhalt eines Kynurensäure ausscheidenden Hundes infiziert und bei Bruttemperatur stehen gelassen. Die nach 8 resp. 30 Tagen vorgenommene Untersuchung auf Kynurensäure verlief völlig negativ. 2) Es wurde zerhacktes Fleisch in schwach alkalischem Wasser suspendiert, mit dem Darminhalt eines Kynurensäure ausscheidenden Hundes infiziert und nach 48stündigem Verweilen im Brutschrank an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einem Hund, dessen Harn kynurensäurefrei war, in den Magen gebracht. Der im Verlauf der nächsten Tage gelassene Harn enthielt keine Kynurensäure<sup>2)</sup>. Unter den angeführten Versuchsbedingungen wurde also von den Darmbakterien weder Kynurensäure selbst noch eine Substanz, die nach der Resorption in den Geweben in diese Säure übergeführt wird, gebildet.

Weder die vorerwähnten Beobachtungen anderer, noch meine eigenen geben also irgendwelche Anhaltspunkte dafür, dass Bakterien bei der Bildung der Kynurensäure eine Rolle spielen.

Es war zu prüfen, ob sie vielleicht durch die Einwirkung des Sekrets des Hundepankreas auf Eiweiss entsteht. Zu dem Zweck wurde Rindfleisch mit dem gehackten Pankreas eines Hundes, der Kynurensäure ausschied, und 0,4 proc. Sodalösung zusammengebracht, mit Thymol versetzt und in den Brutschrank gestellt, bis das Auftreten von Tryptophan eine weit-

<sup>1)</sup> Es trat statt ihrer Harnsäure auf, welche vorher gefehlt hatte.

<sup>2)</sup> Um zu prüfen, ob vielleicht Skatolcarbonsäure die Mutter-substanz der Kynurensäure sei, hatten schon Rosenhain und Haagen diese Säure subkutan injiziert, aber mit negativem Erfolg.

gehende Verdauung anzeigte. Jetzt wurde angesäuert, zum Kochen erhitzt, filtrirt, das Filtrat eingedampft und mit Alkohol extrahirt, die alkoholische Lösung verdunstet, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die angesäuerte Lösung mit Phosphorwolframsäure gefällt. Aus dem Niederschlag liess sich keine Spur Kynurensäure gewinnen. Eine Reihe weiterer mit Bauchspeicheldrüsen anderer Hunde angestellter Versuche ergab dasselbe negative Resultat.

Ich habe schliesslich den Darminhalt eines Kynurensäureausscheidenden Hundes, der während der Verdauung getödtet wurde, auf Kynurensäure untersucht, und zwar nach dem von Hauser<sup>1)</sup> benutzten Verfahren. Dünn- und Dickdarminhalt wurden mit kohlensaurem Natron versetzt, gekocht, mit Baryt gefällt, das klare Filtrat durch Kohlensäure vom überschüssigen Baryt befreit, auf dem Wasserbad eingeeengt und mit Salzsäure versetzt. Es entstand zwar ein Niederschlag, der aber die Jaffé'sche Reaktion nicht gab.

Der negative Ausfall dieses Versuchs lässt sich mit der Annahme der Bildung der Kynurensäure innerhalb des Darms nur unter der Voraussetzung, dass die Säure sehr schnell resorbirt wird, vereinigen. Eine schnelle Resorption findet aber nach den Versuchen von Hauser nicht statt: er brachte einem Hunde, der keine Kynurensäure ausschied, fast 2 gr. dieser Säure, in Soda gelöst, mit der Schlundsonde bei und konnte sie noch am vierten Tage in den Fäces und im Harn nachweisen.

Ueber die Fäulnisfähigkeit der Kynurensäure hat Rosenhain einen Versuch mitgetheilt. Er löste eine kleine Menge (1,5 gr.) dieser Substanz in Kaliumkarbonat, fügte filtrirten Pankreasauszug hinzu und überliess die Flüssigkeit der Fäulnis bei 40°, nach einiger Zeit setzte er noch einige Salze und von faulendem Fleisch stammende Bakterien hinzu. Nach 14 Tagen war die Kynurensäure in unveränderter Menge nachweisbar. Um die Verhältnisse den im Hundedarm herrschenden noch ähnlicher zu gestalten, wiederholte ich den

<sup>1)</sup> Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 36, S. 1.

Versuch in der Weise, dass zwei Liter einer 2<sup>o</sup> alkalischen Peptonlösung, der in Ammoniak gelöste Kynurensäure zugesetzt war, in vier Kolben vertheilt wurden. Die Kolben wurden sterilisirt. Zwei dienten zur Kontrolle, zwei wurden mit dem Darminhalt eines Hundes, der Kynurensäure ausschied, inficirt und in den Brutschrank gestellt. Es entwickelte sich eine lebhafte Fäulniss. Nach 4 Wochen kamen alle Kolben zur Untersuchung. In den Kontrollkolben fanden sich 0,0697 gr. resp. 0,0700 gr., in den inficirten 0,0708 gr. resp. 0,0705 gr. Kynurensäure. Die Säure ist also durch die Bakterien nicht angegriffen worden.

Aus meinen Untersuchungen ergeben sich folgende Schlüsse:

- 1) Die Kynurensäure wird nicht im Darm gebildet, mindestens muss eine solche Annahme als höchst unwahrscheinlich bezeichnet werden.
- 2) Die Kynurensäure wird von den Fäulnissbakterien nicht verändert.