

Notizen.

Von

Emil Abderhalden.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Halle a. S.)

(Der Redaktion zugegangen am 11. April 1913.)

I.

Über ein bei der Melanose der Dickdarmschleimhaut beteiligtes Pigment.

Vor kurzem erschien eine sehr eingehende Arbeit von Folke Henschen¹⁾ über die Melanose der Dickdarmschleimhaut. Henschen diskutiert die Möglichkeiten der Entstehung und Herkunft des in der Dickdarmschleimhaut in bestimmten Fällen vorkommenden Pigmentes. Der Zufall fügte es, daß mir kurz nach Erscheinen der erwähnten Arbeit von Herrn Kollegen Beneke eine melanotische Dickdarmschleimhaut übergeben wurde. Ich habe versucht das vorhandene Pigment zu isolieren und seine Natur festzustellen. Leider verlaufen derartige Untersuchungen immer unbefriedigend, weil die Ausbeute an Pigment meist sehr gering ist, und man kein Urteil darüber gewinnen kann, ob das isolierte Produkt auch nur einigermaßen einheitlich ist. Dazu kommt noch, daß man erst nach Methoden suchen muß, um das Pigment abzutrennen. Es bleibt dann meist unentschieden, ob man nicht schon durch die verschiedenen Eingriffe das Pigment sekundär verändert hat.

Im vorliegenden Falle ließen sich doch einige Anhaltspunkte gewinnen, die eine Mitteilung rechtfertigen. Vielleicht gelingt es später, wenn mehr Material zur Verfügung steht, den Befund zu erweitern. Einmal ließ sich mit Sicherheit

¹⁾ Folke Henschen, Über die Melanose der Dickdarmschleimhaut. Nordiskt medicinskt Arkiv, Bd. 45, S. 163, 1912.

nachweisen, daß im untersuchten Falle das Pigment nicht einheitlich war. Es ließ sich ferner eine braun gefärbte Substanz isolieren, die beim Verbrennen einen deutlichen Geruch nach Skatol resp. Indol gab. Diese Substanz erinnerte mich lebhaft an eine ganz analog aussehende und sich gleich verhaltende, die ich beobachtete, als ich eine Mutterlauge von Tryptophan stehen ließ.¹⁾ Diese bräunte sich offenbar unter Einwirkung des Lichtes und vor allem von Mikroorganismen zusehends, und allmählich entstand ein braunschwarzer Bodensatz. Er vermehrt sich auch jetzt noch. Dieses braune Produkt löst sich in Alkali und läßt sich durch Übersäuren der Lösung wieder abscheiden. Durch Lösen in n-Natronlauge und Fällung mit n-Schwefelsäure ließ sich das braune Pigment reinigen. Es wurde schließlich bei 100° getrocknet und analysiert. Gleichzeitig reinigte ich das sich analog verhaltende Produkt, das aus Tryptophan entstanden war, in gleicher Weise. Die Analysendaten stimmen recht gut überein.

Analyse des aus der Dickdarmschleimhaut gewonnenen Pigmentes:

5,070 mg Substanz: 2,24 mg. H₂O, 7,18 mg. CO₂ =
4,94% H und 38,62% C.

5,23 mg Substanz: 0,502 ccm N. [717 mm, 20°] =
10,55% N.

Analyse des aus l-Tryptophan entstandenen Pigmentes:

4,800 mg Substanz: 2,03 mg. H₂O, 6,76 mg. CO₂ =
4,73% H und 38,41% C.

4,380 mg Substanz: 0,418 ccm N. [717 mm, 20°] =
10,49% N.

Beide Präparate enthielten etwas Asche. Beide waren frei von Schwefel und Phosphor.

Es ist somit ohne Zweifel entweder im Darmkanal oder, was wahrscheinlicher ist, erst jenseits des Darmes in der Dickdarmschleimhaut selbst, aus Tryptophan ein Pigment gebildet worden. Vorausgegangen waren ohne Zweifel Störungen verschiedener Art. Im untersuchten Fall war eine starke Er-

¹⁾ Emil Abderhalden, Notizen I. Bildung eines braunen Farbstoffes aus Tryptophan, Diese Zeitschrift, Bd. 78, S. 159. 1912.

weiterung des Dickdarms — offenbar infolge von chronischen Stauungen des Inhalts — vorhanden. Vielleicht war dadurch der Abschluß nach dem Dünndarm ein nur mangelhafter, so daß Eiweißabbauprodukte in größerer Menge in den Dickdarm gelangen und der Fäulnis unterliegen konnten. Vielleicht ist Tryptophan im Inhalt des Dickdarmes von Bakterien bereits umgewandelt und dann das entstandene Produkt innerhalb der Zellen der Darmschleimhaut in Pigment verwandelt worden. Es sei noch bemerkt, daß die Hauptmenge des Pigmentes anderer Natur war. Es roch beim Verbrennen nicht im geringsten nach Indol. Auch sein sonstiges Verhalten war vollständig anders, als beim isolierten Farbstoff. Es enthielt kein Eisen. Vielleicht ist es ein weiteres Umwandlungsprodukt des beobachteten Pigmentes. Bemerkte sei noch, daß die Möglichkeit gegeben ist, durch Einführung von Eiweißabbauprodukten und besonders von Tryptophan experimentell eine Melanose zu erzeugen und so den Zusammenhang des beobachteten Pigmentes mit dem Tryptophan noch zwingender zu gestalten. Eine Frage für sich ist die, ob die bei der Melanose der Dickdarmschleimhaut auftretenden Pigmente immer gleicher Art sind.

Die Verarbeitung der melanotischen Darmschleimhaut war die folgende. Sie wurde zunächst fein zerhackt und dann mit Tetrachlorkohlenstoff im Soxhletapparat extrahiert, bis nichts mehr in das Extraktionsmittel mehr übergang. Dann wurde die extrahierte Schleimhaut durch Kochen mit rauchender Salzsäure aufgelöst. Es verblieb ein körniges braunschwarz gefärbtes Pigment. Dieses wurde solange mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser mit Silbernitrat keine Fällung mehr gab. Jetzt wurde das Pigment mit Alkohol und Äther gewaschen und dann bei 100° getrocknet. Nach erfolgtem Pulverisieren wurde das feine Pulver in der Kälte mit zirka der dreifachen Menge n-Natronlauge übergossen. Es trat alsbald Lösung eines Teiles des Pigmentes ein. Die Lösung färbte sich braun. Es wurde rasch filtriert. Zum Filtrat gaben wir etwa das doppelte Volumen n-Schwefelsäure. Die Lösung blieb zunächst klar, bis auf wenige kleine Flöckchen, die sich abschieden. Es wurde rasch abgesaugt. Das Filtrat zeigte dann nach wenigen

Minuten eine schwere, braune Fällung. Diese wurde abgesaugt und wieder in n-Natronlauge gelöst. Nach erfolgter Abscheidung mit n-Schwefelsäure wurde der ganze Prozeß so lange wiederholt, bis das jedesmal erhaltene Pulver sich sofort restlos in n-Natronlauge löste und beim Zusatz der n-Schwefelsäure das Gemisch momentan ganz klar blieb. Das so erhaltene Produkt diente zur Analyse. Wir haben im ganzen etwa 0,3 g des braunen Pulvers erhalten. Die Menge des rohen, nicht getrennten Pigmentes betrug etwa 1,3 g.

II.

Ein Fall von Vortäuschung einer Glukosurie durch Ausscheidung von Glukuronsäure.

Ein 4jähriges Kind erkrankte am 16. Januar 1913 unter Fieber, Exanthem, leichter Angina. Es entwickelte sich Scharlach. Der am 21. Januar untersuchte Harn enthielt kein Eiweiß, er reduzierte jedoch sehr stark (Fehling, Nylander). Spezifisches Gewicht des Harnes 1017. Am 23. und am 24. Januar war ebenfalls ausgesprochene Reduktion vorhanden. Am 25. Januar reduzierte der Harn nicht. Erst am 2. Februar trat wieder deutliches Reduktionsvermögen auf. Der am 23. Januar gelassene Harn wurde mir von Herrn Dr. Oppenheimer zur Untersuchung übergeben. Ich danke ihm auch an dieser Stelle für die Übersendung dieses interessanten Harnes. Ich fand in Bestätigung der Beobachtungen des Herrn Kollegen ein sehr starkes Reduktionsvermögen. Der Harn war hellgelb gefärbt. Er drehte nach links. Die Gärprobe ergab ein vollständig negatives Resultat. Nun wurde zunächst auf Pentosen gefahndet. Diese konnten nach dem ganzen Verhalten der Farbreaktionen unter Berücksichtigung der neuesten Angaben ausgeschlossen werden, dagegen ließ sich die Anwesenheit von Glukuronsäure feststellen.¹⁾ Neben freier Glukuronsäure

¹⁾ Vgl. die gründliche Darstellung von Carl Neuberg in seinem Handbuch: «Der Harn», S. 336, 370, 429. — Vgl. ferner Carl Neuberg und Omer Schewket: Über einen einfachen Nachweis des Vorkommens von gepaarter Glukuronsäure im normalen Harn. Biochemische Zeitschrift, Bd. 44, S. 502. 1912.

fand sich auch gebundene. Der Harn enthielt auffallend viel Phenol und Indoxyl. Ich vermute, daß im Harne leicht spaltbare, z. B. ätherartig gebundene Glukuronsäurepaarlinge vorhanden waren und diese das Reduktionsvermögen bewirkten, indem beim Kochen mit Alkali Spaltung auftrat. Kochte man nämlich mit Alkali kurze Zeit auf, dann trat beim Zusatz des Kupferoxydsalzes momentan eine Reduktion ein, während bei direktem Zusatz von Kupfersulfat und Alkali zu erhitztem Harn die Reduktion zwar sofort einsetzte, jedoch erst nach einiger Zeit und dann aber fast plötzlich in großem Umfange eintrat. Ferner stieg die Linksdrehung an, wenn der Harn stehen gelassen wurde. Ob primär freie Glukuronsäure vorhanden war, wagen wir nicht zu entscheiden. Das zur Untersuchung gestellte Material war zu gering, um dieser sehr wichtigen Frage nachzugehen.

Ich teile diese Beobachtung — analoge liegen bereits vor¹⁾ — nur deshalb mit, trotzdem sie aus äußeren Gründen nicht zur Reindarstellung der einzelnen Paarlinge und der Glukuronsäure selbst führte, weil jede neue Beobachtung dieser Art aufs neue zeigt, wie vorsichtig man bei der Diagnose einer Glukosurie sein muß. Die Prüfung des Reduktionsvermögens genügt allein nicht. Die Gärungsprobe und die Bestimmung des Drehungsvermögens klären angebliche Glukosurien rasch auf. Gewiß ist manche in der Literatur beschriebene vorübergehende Glukosurie nichts weiter als eine Ausscheidung von leicht spaltbaren Glukuronsäurepaarlingen gewesen. Auch in dem vorliegenden Falle verschwand das Reduktionsvermögen des Harnes bald. Hervorgehoben sei noch, daß selbstverständlich ausgeschlossen wurde, daß Arzneimittel für das Reduktionsvermögen oder für die Bildung der Glukuronsäure in Betracht kamen. Interessant war der Umstand, daß eine dem zuerst vermuteten Diabetes angepaßte strenge Diät den Gehalt des Harns an Glukuronsäure stark beeinflusste.

¹⁾ Besonders Paul Mayer hat Beiträge zu dieser Frage geliefert (vgl. z. B. Berliner klin. Woch., 27, 28, 1899. 13, 1903. — Deutsche med. Woch., Bd. 16, S. 17, 1901. — Z. f. klin. Medizin, Bd. 47, Heft 1/2, 1902.