

XIX.

Kleinere Mittheilungen.

1.

Ueber Tyrosin im Auswurf.

Von Prof. E. Leyden in Berlin.

Bereits vor einer Reihe von Jahren 1872 habe ich in diesem Archiv (Bd. 55 Kl. Mitth. S. 239) eine Beobachtung über Tyrosin im Sputum kurz mitgetheilt. Bei einem 19jährigen Mädchen, welches seit 10 Jahren an einem chronischen Husten und zeitweise übel riechendem Auswurf litt, hatten sich beim Eintrocknen eines zur mikroskopischen Untersuchung bereiteten Präparates reichliche Büschel feiner Krystalle ausgeschieden, welche die charakteristische Form des Tyrosin darboten. Die von M. Jaffe angestellte chemische Untersuchung des durch mehrere Tage gesammelten Auswurfs ergab unzweifelhaft die Anwesenheit relativ reichlicher Mengen von Tyrosin und Leucin.

Dies ist bisher meines Erachtens die einzige veröffentlichte Beobachtung, wo Tyrosin im Auswurf mit Sicherheit nachgewiesen ist. Zwar sind die von mir als Asthma-Krystalle beschriebenen zierlichen, spitzig-ovalen, den Weberschiffchen ähnlich gestalteten Krystalle, bereits in einer früheren Beobachtung von N. Friedreich für Tyrosin gehalten worden, und neuerdings ist diese Ansicht wiederum von Dr. Carl Huber in Leipzig in einer Arbeit über: Tyrosin und sein Vorkommen im thierischen Organismus (Arch. d. Heilkunde XVIII. 1877. S. 485—544) wiederholt und mit neuen Gründen belegt worden. Ohne die Möglichkeit in Abrede stellen zu wollen, dass das Tyrosin gelegentlich in ganz ähnlichen Formen auftreten könne, muss ich es doch bestreiten, dass jene Asthma-Krystalle Tyrosin sind. Den von Huber angetretenen chemischen Beweis kann ich für das Sputum nicht anerkennen, da die Substanz der Krystalle nicht frei von Eiweissstoffen herzustellen ist und diese mit dem Millon'schen Reagens die gleiche Reaction geben wie das Tyrosin. Wenn ich dagegen in Betracht ziehe, dass diese Asthma-Krystalle niemals in den charakteristischen Tyrosinbüscheln auftreten, noch durch Umkrystallisiren und Eintrocknen in solche zu verwandeln sind, wenn ich andererseits sehe, dass aus pathologischen Flüssigkeiten, welche Tyrosin enthalten (Harn oder Sputum), dasselbe beim Eintrocknen leicht in den charakteristischen Garben und niemals in der Form der Asthma-Krystalle herauskrystallisiert, so muss ich zu dem Schlusse kommen, dass jene Krystalle in der That mit Tyrosin nichts zu thun haben¹⁾). Dazu kommt noch, dass Tyrosin im Auswurf unter ganz anderen Umständen auftritt.

¹⁾ Dass diese Krystalle eine organische eiweissartige Substanz sind, wie ich ursprünglich vermutete, ist mir jetzt nicht mehr wahrscheinlich, seit ich mich wiederholt überzeugt habe, dass sie sich weder mit Jod noch mit Carmin färben. — Nach Schreiner's Untersuchungen sind sie das phosphorsaure Salz einer neuen organischen Basis.

Ich habe vor Kurzem in zwei Fällen wiederum Gelegenheit gehabt, das Tyrosin im Auswurf zu beobachten, so dass ich meine früheren Angaben vervollständigen kann. Im ersten Falle handelte es sich um einen 38jährigen Mann, der im Januar 1877 wegen eines linksseitigen pleuritischen Exsudates auf die propädeutische Klinik aufgenommen wurde. Das Exsudat war von mässiger Grösse, es bestand ein mässig intensives remittirendes Fieber. Nachdem Pat. einige Zeit auf der Klinik gelegen und expectativ behandelt war, begann er stärker zu husten und grössere Mengen eines dicklichen gelbgrünlichen Sputums zu entleeren. Die mikroskopische Untersuchung desselben ergab inmitten der Eiterkörperchen sehr zahlreiche Cholestearinplatten. Es war kaum zweifelhaft, dass es sich um ein in die Bronchien durchgebrochenes Empyem handelte. Das Exsudat wurde punctirt (3 Wochen nach der Aufnahme des Pat.) und ein mit äusserst reichlichem Cholestearin versehener dünner, gut riechender Eiter entleert. Die Punction wurde noch zweimal wiederholt, der Auswurf hörte fast ganz auf, die Dämpfung verkleinerte sich, während der Thorax stark schrumpfte. Pat. erholte sich und verlangte seine Entlassung 4 Wochen nach der Punction. Fast 1 Jahr später, im März 1878, wurde er wieder auf meine Abtheilung aufgenommen, in sehr elendem abgemagerten Zustande. Er gab an, dass er sich in der ersten Zeit ziemlich gut befunden habe, doch sich nicht recht erholen konnte. Seit Weihnachten werfe er wieder reichlichen, grünen, etwas übelriechenden Eiter aus, dessen Menge er auf circa 1000 Ccm. per Tag schätzte. Die Untersuchung ergab jetzt in der Seitenwand des linken, stark geschrumpften Thorax noch eine nicht unbeträchtliche Dämpfung, die sich auch an die Hinterwand erstreckte. Der Auswurf war dünn, eitrig, grünlich, $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ ja bis 1 Liter per Tag betragend, von einem eigenthümlichen übeln Geruche, der geradezu an alten Käse erinnerte¹⁾. Mikroskopisch wurde der Auswurf wiederholt untersucht, ohne indessen Cholestearin, wie früher, noch andere bemerkenswerthe Krystalle erkennen zu lassen. Als aber einmal durch Zufall das Präparat eingetrocknet war, hatten sich in reichlicher Menge feine Büschel und Drusen ausgeschieden, die ich sofort für Tyrosin erkannte. Diese Probe wurde nun häufig, jedesmal mit Erfolg angestellt, und der Auswurf von mehreren Tagen zur chemischen Untersuchung gesammelt. Inzwischen war an uns die Nothwendigkeit herangetreten, auch jetzt noch die Operation des Empyems zu machen, weil die Menge des Auswurfs nicht abnahm und der Pat. durch den Husten erschöpft wurde. Trotz der ungünstigen Umstände entschlossen wir uns zur Operation des Empyems durch Schnitt und entleerten noch über 1 Liter Eiter, welcher rahmig, im Ganzen von gutem Aussehen war und denselben eigenthümlichen übeln Geruch nach altem Käse verbreitete. Frisch untersucht zeigte das Exsudat einige Nadelbüschel von wenig charakteristischem Aussehen, beim Eintrocknen aber schieden sich enorme Mengen Tyrosin in Büscheln und Drusen aus, daneben auch reichliche Leucinkugeln.

Die chemische Untersuchung wurde von Herrn Dr. A. Fränkel ausgeführt.

I. Exsudat. Dasselbe, mit dem vierfachen Volumen Wasser versetzt, wurde zunächst unter Zusatz einiger Tropfen Essigsäure enteiweisst, hierauf filtrirt und

1) Diesen Geruch, der sich deutlich von den Fällen putrider Bronchitis und von Lungengangrän unterscheidet, habe ich dreimal bei durchgebrochenen älteren Empyemen wahrgenommen.

das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft. Nach Extraction mit gewöhnlichem Alkohol blieb ein zäher Rückstand, welcher beim Wiederaufnehmen mit wenig Wasser einen weissen flockigen Niederschlag (Eiweiss, welches bei der Coagulirung nicht ausgefallen war) niederfallen liess. Derselbe wurde durch Decantiren von der darüberstehenden klaren braunen Flüssigkeit getrennt, und letztere hierauf auf dem Wasserbade abermals eingedampft. Hierbei schied sich Tyrosin in den bekannten weissen Schuppen ab, derart, dass nun bei abermaliger Aufnahme mit sehr wenig kaltem (zudem mit etwas Alkohol versetzten) Wasser dasselbe sofort in Pulverform zu Boden fiel. Es wurde auf ein Filter gebracht und nun behufs weiterer Reinigung zuerst mit kaltem destillirtem Wasser, darauf mit absolutem Alkohol ausgewaschen, um es von den adhäsirenden Farbstoffen möglichst zu befreien. Das derart gereinigte Tyrosin gab die für diesen Körper charakteristischen Reactionen: 1) die Piria'sche. Eine geringe Menge des getrockneten Pulvers wird mit wenigen Tropfen concentrirter H_2SO_4 auf dem Wasserbade circa 5 Minuten erwärmt, darauf die überflüssige H_2SO_4 durch Bariumcarbonat entfernt, filtrirt und das Filtrat mit einer verdünnten Eisenchloridlösung versetzt. Es entsteht eine violette Färbung. 2) Hoffmann'sche. Etwas Tyrosin in heissem Wasser gelöst wird mit ein wenig salpetersaurem Quecksilberoxyd versetzt, hierauf gekocht und die heiße Flüssigkeit, aus welcher allmählich ein weisslich flockiger Niederschlag ausfällt, tropfenweise mit rauchender Salpetersäure versetzt. Der Niederschlag färbt sich dabei burgunderroth.

II. Sputum. Bei der Untersuchung desselben wurde ebenso verfahren, wie bei der des Exsudates, d. h. zuerst enteiweisst, darauf filtrirt und mit Alkohol extrahirt etc. Es gelang aber hier weder aus dem alkoholischen Extract, noch aus dem Rückstand von der Alkoholextraction Tyrosin in grösseren, reactionsfähigen Massen zu erhalten. Nur in dem Rückstand der Alkoholextraction konnten mikroskopisch die charakteristischen Tyrosinbüschel nachgewiesen werden. —

Es sei noch bemerkt, dass die mikroskopische Untersuchung im Exsudat wie im Auswurf neben den zerfallenden Eiterkörperchen zahlreiche biscuitsförmige Bakterien erkennen liess.

Diese Beobachtung hat mit meiner ersten grosse Aehnlichkeit. Auch dort handelte es sich um ein dünnflüssiges grünliches Sputum von eigenthümlichem übeln Geruche, nicht so stehend wie bei der putriden Bronchitis. Besonders bemerkenswerth ist aber in beiden Fällen, dass das Tyrosin nicht in dem frisch entleerten Sputum gefunden wurde, sondern sich erst beim Eintrocknen ausschied. Meine jetzige zweite Beobachtung war viel vollständiger als die erste, namentlich in Bezug auf die Natur und den Verlauf der Krankheit. In dem früheren Falle, wo ich die Patientin nur einige Male in meiner Sprechstunde sah, blieb die Beobachtung unvollkommen. Ich muss mir daher heute die Frage vorlegen, ob nicht auch jener Fall ein durchgebrochenes Empyem war, doch weder in den Notizen noch in meiner Erinnerung finde ich genügende Anhaltspunkte für eine solche Annahme, freilich möchte ich sie auch nicht mit Entschiedenheit zurückweisen.

Der zweite, neuerdings beobachtete also im Ganzen der dritte Fall betraf einen 30jährigen Barbier, welcher bereits in einem sehr elenden abgemagerten Zustande am 8. Juli 1878 auf die propädeutische Klinik aufgenommen wurde. Er hatte Schmerzen in der rechten Brustseite, daselbst Dämpfung in den hinteren unteren Partien, und

warf ein reichliches, mässig consistentes, grau-weissliches Sputum von säuerlichem, fast Molkenähnlichem Geruche aus. Ausser dieser Lungenafection hatte Patient eine Schmerhaftigkeit des rechten Schenkels, welche ihn nöthigte, denselben in halb flechtirter Stellung, wie bei Psoasabscessen, zu halten. Wiederholte Untersuchung ergab, dass die rechte Niere durch ein Exsudat emporgehoben war, welches auf dem Ileo-Psoas herabglitt. Einige Male wurde Eiter mit den Stuhlgängen entleert und Patient gab an, diesen Vorgang schon wiederholt vor seiner Aufnahme beobachtet zu haben. Diese complicirten Erscheinungen waren sehr schwer zu einem klaren Krankheitsbilde zu vereinigen. Zuerst handelte es sich um die Frage, ob der mit dem Husten entleerte Eiter aus der Lunge selbst stamme (Abscess), wofür seine dicke Consistenz zu sprechen schien oder ob es sich um einen in die Lunge perforirten Eiterheerd (Pleuraexsudat oder einen anderweitigen Abscess) handelte. Die mikroskopische Untersuchung ergab fast nur Eiterkörperchen, in emulsivem Zerfall begriffen, wenig Haufen von Lungenepitelien, dazu einige feine Hämatoidinkristalle; beim Eintreten des Sputums schieden sich zahlreiche Tyrosinbüschel in der ganz charakteristischen Form aus. Wir schlossen daher, dass es sich nicht um einen Lungenabscess handele. Die Probedunction der Pleura ergab kein nennenswerthes Exsudat, es schien daher fraglich, ob der eitrige Auswurf aus der Pleurahöhle stamme oder aus einem Abscess, welcher mit dem Psoasabscess communicirte und in die Lunge durchgebrochen sei. Am 25. Juli wurde der Psoasabscess durch Operation eröffnet und eine grosse Menge, fast 2 Liter, eines dicklichen Eiters¹⁾ entleert, welcher ganz den nämlichen molkigen Geruch hatte, wie der Auswurf und beim Eintrocknen zahlreiche Tyrosinbüschel ausschied. Durch die Operationsöffnung drang man mit der Sonde in einen grossen Kanal und hinter der Niere fort bis in die Gegend des Zwerchfells, doch gelangte man weder auf cariöse Knochen noch in die Pleurahöhle.

Trotz Drainage und Ausspülen dauerte das Fieber an und der Patient ging am 4. August an Erschöpfung zu Grunde.

Die Autopsie ergab im rechten Pleurasack nur wenige Unzen eitriger Flüssigkeit, die Lunge stark comprimirt, hinten an der Wirbelsäule fest adhäsirend, die Pleura des unteren Lappens mit eitrigen Fibrinschwartzen bedeckt. Die Eiterhöhle auf dem Psoas erstreckte sich hinter der rechten Niere gegen die Wirbelsäule hin, und erreichte sie am Ansätze des Zwerchfells, entsprechend der 12. Rippe; hier war das Zwerchfell abgehoben, so dass man von unten her mit 2 Fingern leicht in die Pleurahöhle eindringen konnte. Die 12. Rippe selbst war auf der inneren Fläche in einer Ausdehnung von 2 Cm. cariös, desgleichen der untere Rand der 11. Rippe. Die Wirbel vollkommen gesund: im oberen Theile des Duodenums eine Perforationsöffnung von aussen nach innen.

Die rechte Lunge ist atelektatisch, aber fast gesund, am untern hintern Rande ist die Pleura ulcerirt und das Gewebe freigelegt, so dass es mit dem Eiterherde communicirte. Das Gewebe dieser Partie ist eitrig infiltrirt, so dass beim Druck aus den kleinen Bronchen reichliche, weisslich-grüne eitrige Tropfen hervortraten.

¹⁾ Bemerkenswerth ist, dass dieser Eiter fast gar keine pyrogenen Eigenschaften schaften hatte: einem Hunde wurden von Herrn Dr. A. Fränkel 50 Ccm. in die Venen injicirt, es folgte nur eine sehr unbedeutende Temperatursteigerung.

Der Zusammenhang dieses Falles ist nicht ganz klar. Unzweifelhaft handelte es sich um einen älteren in die Lunge durchgebrochenen Eiterheerd. Am wahrscheinlichsten ist es mir, dass ein eitriges Pleuraexsudat, nach hinten abgekapselt, durch das Zwerchfell nach der Bauchhöhle perforirt sei und sich in das Abdomen gesenkt habe, während es früher schon gleichzeitig in die Lunge selbst durchgebrochen war.

Die Beschaffenheit des Auswurfs entsprach am Besten einem älteren Pleuraexsudat, entscheidet jedoch nicht, da auch anderer Abscesseiter tyrosinhaltig sein kann. Die chemische Untersuchung des Eiters ist auch in diesem Falle von Herrn Dr. A. Fränkel gemacht worden. Der Auswurf wurde von mehreren Tagen gesammelt (nahezu 1 Liter), zunächst auf dem Wasserbade zum Trocknen eingedampft, darauf die trockene Masse in einem geräumigen Behälter mit einer grössern Menge verdünnten Alkohols ausgekocht. Der alkoholische Extract nahm hierbei die grössere Menge des Tyrosins in sich auf und liess schon beim Abdampfen dasselbe in Pulverform ausfallen. Wenngleich die Ausbeute nicht so reichlich, wie in dem Falle war, so wurde doch soviel reine Substanz erhalten, um damit die sichere Reaction ausführen zu können. Der Rückstand des alkoholischen Extractes, welcher coagulirenden Schleim mit Eiweisssubstanzen und Salzen enthielt, wurde mit grösseren Mengen Wassers ausgekocht, um wo möglich auch hieraus noch Tyrosin zu gewinnen. Leucin ist nicht gefunden, wobei eben zu berücksichtigen, dass die Untersuchung durch den grossen Mucingehalt des Sputums überhaupt erschwert ist. —

Das Vorkommen von Leucin und Tyrosin im Eiter ist eine bekannte That-sache. Die ausführlichsten Untersuchungen darüber hat Naunyn angestellt¹⁾, wenn auch Baedeker und Neukomm bereits vor ihm Leucin und Tyrosin in eitrigen Pleuraexsudaten nachgewiesen hatten. Naunyn fand reichliche Mengen von Leucin und Tyrosin 1) in einem der Leiche entnommenen 4 Wochen alten eitrigen Pleuraexsudate, 2) in einem vor 1 Jahre aufgetretenen, seitdem fortbestehenden Pleuraexsudate: 5 Minuten nach dem Tode wurden 1300 Ccm. einer „fadem“ riechenden neutralen, eitrigen Flüssigkeit durch Punction entleert, 3) in dem dicken guten Eiter eines acut entstandenen Abscesses der Bauchwand, 4) in dem guten Eiter aus drei verschiedenen Abscessen. Ueber die Bildung dieser Körper in Trans- und Exsudaten äussert sich der Autor dahin: „Wird die Bildung von Eiterkörperchen in den Transsudaten noch reichlicher, so dass die betreffenden Flüssigkeiten schon makroskopisch, sowie in ihrem Gehalt an jenen dem an anderen Orten unter gleichzeitigem Zerfall von Gewebe gebildeten Eiter gleichen, so finden sich in ihnen Xanthin, Leucin und Tyrosin, dieselben Stoffe und in annähernd denselben Mengenverhältnissen, wie sie nach den obigen Untersuchungen constant im Eiter vorkommen. — Es scheint, dass das Auftreten dieser eigenthümlichen Substanzen in den vereiternden Transsudaten durch einen der Bildung von Eiterkörperchen parallel gehenden Zerfall von Eiweisskörpern bedingt sei“ etc.

Nach diesen Untersuchungen Naunyn's kann das Vorkommen von Leucin und Tyrosin in dem durch Auswurf entleerten Eiter perforirter Pleuraexsudate nicht

¹⁾ Die Chemie der Transsudate und des Eiters. Reichert u. Dubois' Archiv 1865. Heft 2.

überraschen, es müsste im Gegentheil regelmässig mehr oder minder reichlich vorgefunden werden. Nach Naunyn würde anzunehmen sein, dass bereits bei der Umwandlung eines serösen Exsudats in ein eitriges die Bildung von Leucin und Tyrosin durch gleichzeitige Umwandlung der Eiweissstoffe des Exsudates eintritt. Eine längere Stagnirung des Eiters, eine Zersetzung desselben scheint nach jenen Untersuchungen nicht erforderlich. Doch wäre immerhin noch der Gedanke festzuhalten, dass jene Spaltungen unter dem Einfluss der von mir in meinen Fällen beobachteten biscuitförmigen Bakterien stattfinden und aus den Eiweisskörperchen des Eiters selbst hervorgehen könnte, zumal ich die Eiterkörperchen auch mikroskopisch im Zerfall begriffen fand.

An die Beobachtung des Tyrosins im Auswurf knüpft sich natürlich die Frage, ob diesem Vorkommen irgend eine diagnostische Bedeutung beizumessen sein dürfte. Die einfache Methode, wie man sich von dem Vorhandensein dieses Körpers überzeugen kann, nämlich durch Eintrocknen einiger Tropfen des eitrigen Auswurfs auf einem Objectglase, würde wenigstens den Vortheil einer äusserst leichten und bequemen Untersuchung haben. Ich neige mich nun allerdings gegenwärtig der Ansicht zu, dass dem Vorhandensein des Tyrosins im Auswurf, zumal in einer einigermaassen reichlichen, leicht darstellbaren Menge eine gewisse diagnostische Bedeutung zukommt und dass es auf einen in die Lunge perforirten Eiterheerd, am häufigsten ein eitriges Pleuraexsudat schliessen lasse. Allein ich verkenne nicht, dass diese Ansicht noch weiterer Prüfung bedarf, ehe sie als genügend begründet angesehen werden kann. Ich hätte auch die Publication meiner Beobachtungen noch zurückgehalten, wenn ich nicht glaubte, dass die Ansichten über das Vorkommen von Tyrosin im Auswurf vielfach unrichtig, und daher einige sichere thatsächliche Beobachtungen nicht ohne Werth sind. Ueberdies sind wir bei pathologischen Beobachtungen so sehr auf den Zufall angewiesen, dass man nicht immer den vollständigen Abschluss abwarten kann.

Weitere Untersuchungen haben zu controlliren, 1) ob in dem ausgeworfenen Eiter durchgebrochener Empyeme Tyrosin regelmässig vorkommt oder ob es sich nur in älteren, stagnirten, in einer gewissen Zersetzung begriffenen Exsudaten findet; 2) ob auch andere in die Lungen perforirte Abscesse Tyrosin enthalten können; 3) vor allen Dingen aber, ob Eiter, der in der Lunge selbst gebildet wird, ebenfalls reichlichere Mengen Tyrosin und Leucin liefern kann. Hierauf habe ich selbstverständlich bereits ein Augenmerk gerichtet, aber freilich sind noch weitere zahlreichere Untersuchungen nothwendig. Namentlich in einigen Fällen von Lungenabscessen, von putriden Bronchitis, von subacuter und chronischer Lungengangrän habe ich durch Eintrocknen nach Tyrosin gesucht, bisher aber nichts entdecken können. Nun hat zwar Jaffe bei seiner chemischen Untersuchung des putriden Sputums (Deutsch. Arch. f. klin. Med. 2. 1866) Spuren von Leucin und Tyrosin gefunden, allein dieselben waren so unbedeutend, dass sie sich mit den hier mitgetheilten Fällen gar nicht vergleichen lassen und jedenfalls nicht in so einfacher Weise nachzuweisen waren. Nach den bis jetzt vorliegenden Beobachtungen dürfte also das Vorkommen von Tyrosin und Leucin im Auswurf am wahrscheinlichsten auf ein älteres perforirtes Empyem schliessen lassen.