

## V.

**Ueber einen Fall von Alcaptonurie.**

(Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Göttingen.)

Von Dr. Paul Stange,

Assistenzarzt der Klinik.

Nachdem das Wesen der Alcaptonurie seit der ersten Beobachtung durch Bödeker im Jahre 1859 lange Zeit wenig aufgeklärt geblieben war, ist in den letzten Jahren in Folge einer Reihe von Beobachtungen und ausführlicher Arbeiten auf diesem Gebiet der eigenthümliche und interessante Symptomencomplex bekannter geworden und es ist damit einiges Licht über das Anfangs räthselhafte Dunkel verbreitet worden. Abgesehen von jenen einwandsfreien Fällen von Brenzkatechinurie als Ursache der sogen. Alcaptonurie, die von Ebstein und Müller<sup>1)</sup>, sowie von Baumann<sup>2)</sup> beobachtet wurden, sind im Laufe der Jahre von anderen Autoren mannichfache Substanzen theilweise als nicht ganz sichere und bestimmte Ursache derselben angesprochen worden, auf die ich an dieser Stelle nicht näher eingehen möchte, weil es zu weit führen dürfte, die gesammte Literatur nochmals genau durchzusprechen. Erwähnen will ich hier nur, dass es erst Baumann und Wolkow's<sup>3)</sup> Verdienst war, im Jahre 1891 die Alcaptonfrage wieder aufzunehmen und um ein Erhebliches zu fördern, dadurch, dass es ihnen gelang, als Ursache für die reducirenden Eigenschaften des Alcaptonharnes die Homogentisinsäure, die sich vom Hydrochinon ableitende Dioxyphelessigsäure, in Substanz darzustellen. In rascher Folge wurden dann diese Untersuchungen

<sup>1)</sup> Ebstein und Müller, Brenzkatechin in dem Urin eines Kindes. Dieses Archiv. Bd. 62. S. 554 ff. 1875.

<sup>2)</sup> E. Baumann, Ueber das Vorkommen von Brenzkatechin im Harn. Archiv für Physiologie. Bd. 12. S. 65—68. 1876.

<sup>3)</sup> M. Wolkow und E. Baumann, Ueber das Wesen der Alcaptonurie. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 15. S. 228 ff. 1891.

von Embden<sup>1)</sup> ergänzt und aus neuerer Zeit liegt noch eine im Verhältniss zu früheren Jahren relativ grosse Anzahl von Arbeiten, z. B. von Garnier et Voirin<sup>2)</sup>, Geyger<sup>3)</sup>, Ogden<sup>4)</sup> Slose<sup>5)</sup>, v. Moraczewski<sup>6)</sup> u. s. w. vor, die die Beobachtungen von Baumann und Wolkow im Wesentlichen bestätigen.

Wennschon durch den in den genannten ausführlichen Arbeiten wiederholt gelieferten Nachweis der Homogentisinsäure als Ursache für die Alcaptonurie ein Zweifel an der Richtigkeit der Beobachtungen unmöglich erscheint, ja sogar die Annahme, dass ein Theil von früher beschriebenen Substanzen, deren Natur nicht ganz klargestellt wurde, in der That auch nichts Anderes als Homogentisinsäure gewesen ist, durchaus wahrscheinlich ist, so bestehen doch noch immer eine Reihe von nicht ganz aufgeklärten Punkten, die neben dem grossen Interesse, welches die Alcaptonurie an sich bietet, zur weiteren Veröffentlichung eines jeden neuen Falles auffordern muss.

Der im letzten Winter in der Göttinger Königl. medicin. Universitätsklinik beobachtete Fall, aus dessen Krankengeschichte ich das Wesentliche folgen lasse, betrifft einen jungen Menschen, den 18 Jahre alten Schneider Hermann Fischer aus Göttingen. Derselbe hatte als Kind, abgesehen von Diphtherie und Masern, wiederholt an Scrofulose zu leiden gehabt, die sich in Drüsenschwellung am Halse, in Mittelobreiterung und Bindehautentzündung zu erkennen gab. Abgesehen von den Residuen dieser Erkrankungen, von denen die Conjunctivitis gelegentlich sich immer wieder stärker geltend machte, war Pat. in seinem Jünglingsalter gesund gewesen, bis ihn Anfang November vorigen Jahres ein Bläschenausschlag am Penis veranlasste, sich der klinischen Behandlung zu unterziehen. Die Untersuchung bei der Aufnahme ergab bei dem Kranken, abgesehen von den oben erwähnten scrofulösen Erscheinungen und einer alten rechtsseitigen Lungenschrumpfung mit

<sup>1)</sup> H. Embden, Beiträge zur Kenntniss der Alcaptonurie. I. Mittheilung: Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 17. S. 182. 1893. II. Mittheilung: Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 18. S. 304. 1894.

<sup>2)</sup> Garnier et Voirin, Archives de Physiol. Cinqu. Série. T. IV. No. 2. April 1892.

<sup>3)</sup> A. Geyger, Glykosurinsäure im Harn eines Diabetikers. Pharmaceut. Zeitung. 6. Aug. 1892.

<sup>4)</sup> H. v. Ogden, Ein Fall von Alcaptonurie. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 20. S. 280. 1895.

<sup>5)</sup> Slose, A., Un nouveau cas d'alcaptonurie. Annales publ. par la Soc. roy. des sciences med. et natur. de Bruxelles. T. IV. 1895.

<sup>6)</sup> W. v. Moraczewski, Ein Fall von Alcaptonurie. Centralbl. f. innere Med. 1896. No. 7.

mässiger Verlagerung des Herzens nach rechts einen Herpes genitalis, welcher theils an der Glans penis, theils auf der Haut des Dorsum penis localisirt war; syphilitische Krankheitserscheinungen liessen sich bei dem jungen Manne, der eine geschlechtliche Infection entschieden in Abrede stellte, nicht auffinden. Von den uns hier besonders interessirenden Eigenschaften seines Urins, die sogleich in den ersten Tagen des Aufenthalts des Kranken in der Klinik zur Beobachtung gelangten, gab Pat. zunächst von selbst nichts an, sondern es gelang erst allmählich im Laufe der Beobachtung von demselben manche Angaben über die Urinverhältnisse und eine Reihe von Beschwerden bei der Harnentleerung zu erhalten. Ehe ich auf diese letzt-erwähnten Punkte eingehe, möchte ich aus dem Krankheitsverlauf noch erwähnen, dass der Herpes genitalis bei dem Kranken auffällig oft und leicht recidivirte, schliesslich aber doch mit Hinterlassung von geringen narbigen Unebenheiten an der Eicheloberfläche heilte. Die scrofulösen Affectionen machten dem Kranken, abgesehen von zeitweisen Exacerbationen der Conjunctivitis, während der Behandlung in der Klinik keinerlei Beschwerden, so dass nach der Heilung des Herpes nur hartnäckig anhaltende, wenn auch nicht sehr hochgradige, so doch in der Intensität wechselnde Beschwerden beim Uriniren übrig blieben, die den Kranken mehrere Monate, zunächst vom 1. November 1895 bis 22. Januar 1896, und später vom 11. Februar 1896 bis 25. April 1896 im Hospital zu bleiben nöthigten. Diese Klagen des Pat., die das ausgesprochene Bild der Dysurie darboten und auf die ich später noch näher werde zurückkommen müssen, zeigten sich in wechselnder Stärke und an wechselnden Stellen, indem die Schmerzen bald nur beim Urinlassen, bald auch ausser der Zeit des Urinirens auftraten, dann wieder bald in der Eichel, bald in der ganzen Harnröhre, bald in der Blasengegend und in den Leistenbeugen localisirt waren; sie mussten bei dem jungen Manne um so auffälliger sein, als man, abgesehen von dem geringfügigen Herpes und einer leichten Entzündung der harnableitenden Wege, eine organische Erkrankung, welche die zeitweise so heftigen Beschwerden hätte hervorrufen können, nicht nachweisen konnte.

Die Behandlung galt natürlich in den ersten Tagen der Erkrankung, derentwegen der Pat. die Klinik aufsuchte, also dem Herpes genitalis, und bestand abgesehen von Ruhe in der localen Application von Umschlägen mit essigsaurer Thonerdelösung und Borsalbenverbänden. Auf die später nothwendig werdenden therapeutischen Maassnahmen werde ich weiter unten mit kurzen Worten noch einzugehen haben. Zunächst ist noch dem erwähnten Befunde bei der Aufnahme nachzutragen, dass gleich am Tage nach der Aufnahme bei der Beobachtung des Urins auffiel, dass der unmittelbar nach der Entleerung ganz klare, strohgelbe Harn nach einer gewissen Zeit dunkler wurde, ähnlich wie es bei dem Carbolharn zur Beobachtung zu gelangen pflegt. Die Erklärung hierfür schien Anfangs nicht weit zu liegen, da es wahrscheinlich war, dass der Kranke schon vor seinem Eintritt in's Krankenhaus den schon seit einigen Tagen bestehenden Ausschlag an den Geschlechtstheilen event. mit Carbolumschlägen u. s. w. be-

handelt hatte. Die mit aller Bestimmtheit gemachte Angabe des Pat. aber, er sei bisher nicht mit Carbol oder ähnlichen Medicamenten behandelt, sowie die Thatsache, dass der Urin auch nach mehrtägigem Aufenthalt in der Klinik bei Vermeidung der Carbolsäure bei der Behandlung fortgesetzt die gleichen Erscheinungen darbot, liess die erste Annahme hinfällig werden und forderte zur weiteren Untersuchung des Harnes auf, zumal auch die inzwischen angestellte Kochprobe mit Fehling'scher Lösung das auffällige Resultat ergeben hatte, dass der Urin dabei eine tiefbraune bis schwarze Farbe annahm, und dass sich nach einigem Stehen aus der Lösung am Boden des Probirrohres zweifellos rothes Kupferoxydul ausgeschieden hatte. Hinzuzufügen ist noch, dass der Kranke erst jetzt, auf die Eigenschaft des Nachdunkelns seines Harnes aufmerksam gemacht, mit Bestimmtheit angab, er habe diese Erscheinung schon früher beobachtet und habe auch schon seit längerer Zeit, wenn auch mit Unterbrechungen ähnliche Schmerzen beim Wasserlassen verspürt, wie sie zur Zeit in heftigerem Grade vorhanden seien. Bezüglich der Dauer des Bestehens dieser Urinveränderung konnte mir der Kranke selbst keine sichere Auskunft ertheilen, von der Mutter vermochte ich aber hinsichtlich des Nachdunkelns des Urins so viel zu erfahren, dass sie bei ihrem Sohne in der Kindheit eigenthümliche, sehr schwer zu entfernende braunrothe Flecke in der Wäsche bemerkt habe, die damals von ihr als Obstflecke aufgefasst wurden und sie wiederholt veranlassten, den Knaben unverdient zu tadeln. Diese gleichen Flecke habe sie nach längerem Fortbleiben seit August vorigen Jahres von Neuem bemerkt und zu jener Zeit habe sie zugleich zum ersten Male das Nachdunkeln des Urins wahrgenommen. Interessant ist ferner die Angabe der Mutter, dass eine ähnliche Urinveränderung weder bei ihr selbst noch bei einem anderen Mitgliede der Familie beobachtet worden sei. Des Weiteren ging aus der wiederholten Angabe des Pat., die bei der Urinentleerung auftretenden Schmerzen seien zeitweise auch schon in früherer Zeit aufgetreten, zweifellos hervor, dass es nicht der Herpes allein sein konnte, der diese Beschwerden machte.

Gehen wir nach diesen noch anamnestisch wichtigen Angaben nun auf die Verhältnisse des Urins näher ein, der bei der Reduction Fehling'scher Lösung bei gleichzeitiger Braunfärbung der alkalischen Flüssigkeit und bei allmählichem Nachdunkeln an der Luft sofort an die Beobachtungen von Brenzkatechinurie und Alcaptonurie erinnerte, so schwankte seine Menge im Laufe der Beobachtung in ziemlich bedeutenden Grenzen; sie betrug meistens in 24 Stunden etwa 2000 ccm, stieg gelegentlich aber auf etwa 4000 ccm und sank dann wieder auf etwa 1000 ccm, je nach der wechselnden Flüssigkeitsmenge, die der Kranke innerhalb eines Tages zu sich nahm. Der frisch entleerte Urin war stets klar, reagirte immer deutlich sauer und hatte meist eine hell- bis bernsteingelbe Farbe. Zeitweise bei stark verminderter Urinmenge hatte der Harn von vornherein einen mehr bräunlichen Farbenton. Das specifische Gewicht schwankte entsprechend der wechselnden Urinmenge zwischen 1008 und 1025, betrug im Mittel 1015,

wobei zu bemerken ist, dass die zeitweise verordnete Fleischdiät auf die Höhe des specifischen Gewichtes bei gleichzeitiger Abnahme der Urinmenge einen nicht zu verkennenden Einfluss ausübte. Der Harn nahm beim Stehen an der Luft eine allmählich zunehmende dunklere Färbung an, die besonders bei geringer Urinmenge deutlich hervortrat und gelegentlich tiefbraun wurde; beim Zusatz von Alkalien zeigte er diese Dunkelfärbung schneller, von der Oberfläche nach der Tiefe zu abnehmend, und färbte sich beim energischen Schütteln im Probirrohr sofort in ganzer Ausdehnung tiefbraun bis schwarz. Weiterhin zeigte der Urin bei der Anwendung feinerer Eiweissproben, z. B. der mit Essigsäure und Ferrocyankalium, stets eine geringe Spur Opalescenz, die nur gelegentlich in eine deutliche Trübung überging, dann aber immer auf der Beimengung anderer Eiweisskörper (Samenflüssigkeit) beruhte. Entsprechend dieser geringen Eiweissausscheidung waren in dem stets sehr geringfügigen Sediment vereinzelte Rundzellen zu finden, zeitweise auch spärliche hyaline Harncylinder, denen nur höchst selten feinste Fettkörnchen aufgelagert erschienen. Der Harn reducirte Fehling'sche Lösung beim Erwärmen stets, jedoch wurde das Erkennen der Reduction durch die beim Kochen auftretende tiefschwarze Färbung bisweilen sehr erschwert, so dass die Frage, ob die Probe positiv ausgefallen, gelegentlich erst durch das sich nach einiger Zeit am Boden des Reagenzglases absetzende rothe Kupferoxydul mit Sicherheit bejahend beantwortet werden konnte. Die wegen dieser Reductionserscheinungen natürlich wiederholt angewandte Gährungsprobe führte stets zu negativem Resultat, ebenso wie sich der Urin bei der spektroskopischen Untersuchung immer als optisch inactiv erwies. An dunklem Orte aufbewahrt, zeigte der Harn die gleiche Veränderung, wie der dem Tageslichte ausgesetzte, während er luftdicht abgeschlossen seine ursprüngliche helle Farbe und klare Beschaffenheit vollständig bewahrte. Im Gegensatz zu den in der Literatur gemachten Mittheilungen über die Reaction des Harnes bei Alcaptonurie konnte ich bei meinem Fall beobachten, dass der Harn auffällig lange seine stark saure Reaction behielt; der in offenen Flaschen aufbewahrte Urin war z. B. nach 14 Tagen noch deutlich sauer, hatte dann meist seine braune Färbung vom 5.—8. Tage an wieder etwas eingebüsst, ohne jedoch dieselbe ganz wieder abzugeben. Die allmählich in solchem Urin entstandene Trübung erwies sich als bedingt durch mehr oder weniger reichliche Hefepilze; daneben waren nur selten einige Harnsäurekrystalle zu finden, weiterhin etwas Schleimfäden, eine geringe Zahl von Rundzellen und reichlich Krystalle von oxalsaurem Kalk. Bei der weiteren chemischen Untersuchung des frischen Urins erwies sich derselbe als frei von Aceton und Acetessigsäure. Bei der Gerhardt'schen Probe zeigte sich keine der Acetessigsäure entsprechende Braunfärbung, sondern auffälligerweise eine bei vorsichtigem Zusatz der Eisenchloridlösung schnell wieder verschwindende blaugrüne Färbung, die bei weiterem reichlichem Zusatz von Eisenchlorid überhaupt nicht mehr auftrat. Erwähnt mag weiter werden, dass die Phosphorsäure-, bezw. Harnstoffausscheidung ungefähr dem Körpergewicht des Pat. von 115—120 Pfund

entsprach; er schied durchschnittlich 2,75—3,75 g  $P_2O_5$  und 29—30 g  $\ddot{U}r$  in 24 Stunden aus, wobei zu bemerken ist, dass gelegentlich der quantitativen Bestimmung des Harnstoffs nach Liebig die Erkenntniss der Endreaction etwas Schwierigkeiten bot, weil der sonst bei der genannten Methode im kohlensauren Natron entstehende weisse Niederschlag hier sich sehr rasch braun färbte und daher die bei der Endreaction auftretende Gelbfärbung des Niederschlages etwas schwerer erkennbar war, ohne dass sich jedoch dabei die Methode als unbrauchbar erwiesen hätte. Zu den schon genannten Reductionerscheinungen des Harnes muss noch hinzugefügt werden, dass er in der Kälte ammoniakalische Silberlösung, Gold- und Platinchlorid, sowie eine Lösung von Kalium hypermangan. reducirte, während die Böttger'sche Probe ein negatives Resultat ergab. Die Fähigkeit der Sauerstoffabsorption wurde nach dem Verfahren von Fürbringer<sup>1)</sup> dadurch geprüft, dass eine Bürette, die am unteren Ende mit dünner Wachsschicht verschlossen wurde, bis zu einer bestimmten Marke, z. B. 20 ccm, mit Urin angefüllt wurde. Nachdem darauf in die fast horizontal gehaltene Bürette ein Stück Aetzkali so eingebracht war, dass dasselbe zunächst mit dem Urin nicht in Berührung kam, wurde sie luftdicht abgeschlossen und dann kräftig geschüttelt. Dabei färbte sich sofort der Urin stark braun und bei Eröffnung des mit Wachs verschlossenen Endes unter Quecksilber zeigte sich, dass letzteres in die Bürette eindrang, derart dass die Flüssigkeitssäule um mehrere Cubikcentimeter stieg.

Die weitere Verarbeitung des Harns behufs Darstellung und Isolirung der in ihm enthaltenen reducirenden Substanz führte ich im agriculturchemischen Laboratorium zu Göttingen gemeinsam mit Herrn Professor Tollens aus, dem ich für die freundliche Unterstützung, für die Ausföhrung der Verbrennungsanalysen und das rege Interesse, welches er der Arbeit zuwandte, an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche. Sie geschah in der ersten Zeit nach der von Ebstein und Müller (Dieses Archiv. Bd. 62. 1875) angegebenen Methode des Nachweises von Brenzkatechin im menschlichen Harn. Es wurden demgemäss die Harnmengen mehrerer Tage bis zur dünnen Syrupsconsistenz auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand mehrere Male mit Alkohol ausgeschüttelt. Das alkoholische Filtrat, welches die Reductionerscheinungen darbot, wurde wiederum von einer Reihe von Tagen gesammelt und ebenfalls auf dem Wasserbade bis zur dünnen Syrupsconsistenz eingeeengt. Der in der Schale bleibende Rückstand wurde sodann mit reichlichem Aether — ungefähr doppelte Volumina — wiederholt ausgeschüttelt; die von dem sich bildenden dicken braunen Syrup, aus welchem allmählich Harnstoff krystallisirte, abgegossenen und filtrirten Aetherextracte zeigten eine mehr oder weniger gelbe Farbe. Der Aether wurde abdestillirt und es blieb eine geringe Menge brauner syropöser Masse zurück, die an der Luft trocknete und krystallinisch

<sup>1)</sup> Fürbringer, P., Beobachtungen über einen Fall von Alcaptonurie. Berl. klin. Wochenschr. 1875. No. 23.

wurde. Diese Rückstände wurden nun in verschiedener Weise weiter verarbeitet, sie wurden in Aether, in Petroleumäther, Ligroin oder Benzol gelöst. Bei jedem dieser Verfahren schied sich ein mehr oder weniger reichlicher zäher, harziger, brauner Rückstand ab, von dem sich eine meist braunroth gefärbte, klare, dünne Flüssigkeit abfiltriren liess. Es stellte sich bei den mehrfachen Versuchen heraus, dass sich Benzol am besten für unsere Zwecke eignete, indem es sich am wenigsten färbte. Die Benzolextrakte, bezw. die vorher durch die anderen erwähnten Lösungsmittel gewonnenen Extracte, wurden weiter mit Thierkohle wiederholt geschüttelt. Die Flüssigkeiten wurden dadurch jedes Mal bedeutend heller, behielten aber stets einen gelblichen Farbenton. Nach langsamem Verdunsten blieben feine nadelförmige Krystalle im Glase zurück, die aber noch eine schmutzig-gelbbraune Farbe zeigten und daher behufs weiterer Reinigung mit Wasser und etwas Blutkohle nochmals umkrystallisirt werden mussten. Nach dieser letzterwähnten Behandlung erhielten wir aus einer sehr grossen Harnmenge eine relativ sehr kleine Menge fast reinweisser, nicht mehr urinös riechender nadelförmiger Krystalle. Dieselben zeigten in wässriger Lösung dieselben Reductionerscheinungen wie der Harn und hatten einen Schmelzpunkt von  $119-121^{\circ}$ . Letzterer stimmte nun weder auf Brenzkatechin noch auf eine seiner Isomeren, wohl aber auf den von Wolkow und Baumann hergestellten Homogentisinsäure-Aethylester. Zum Zweck der Analyse wurden etwa 0,26 g unserer lufttrocknen Substanz  $\frac{1}{4}$  Stunde im Wasserbadtrockenschrank auf  $100^{\circ}$  erhitzt, wobei sie ohne Veränderung ihres Aeusseren etwas zusammenbackte und 0,0044 g, also 1,62 pCt. ihres Gewichtes verlor.

0,2595 g dieser Substanz gaben 0,1420 g  $H_2O$  und 0,5913 g  $CO_2$ , d. h. 6,08 pCt. H und 62,14 pCt. C. Dies entspricht ebenfalls nahezu der Zusammensetzung des Homogentisinsäure-Aethylesters von Baumann und Wolkow, dessen Formel  $C_8H_7(C_2H_5)O_4$  6,12 pCt. H und 61,22 pCt. C verlangt und noch besser stimmt die Analyse mit dieser Zusammensetzung, wenn man annimmt, dass die obigen 0,0044 g, welche die Substanz beim Trocknen verloren hatte, nicht hygroskopisches Wasser, sondern der Constitution angehörig gewesen sind, denn dann erniedrigt sich der Kohlenstoffgehalt auf 61,13 pCt. und der Wasserstoff erhöht sich auf 6,16 pCt.

Es ergab sich also, dass die durch Ausschütteln mit Alkohol erhaltenen Nadelchen unzweifelhaft der Homogentisinsäure-Aethylester von Baumann und Wolkow waren, weiter ergab sich aber auch die Wahrscheinlichkeit, dass die Aethylgruppe desselben nicht vom Patienten geliefert worden war, sondern durch das Behandeln des (sauer reagirenden) Harnes mit Alkohol hineingebracht wurde, denn die Homogentisinsäure lässt sich nach Baumann und Wolkow sehr leicht in ihren Aethylester überführen. Es schien hiernach die Alcaptonsubstanz des Harns des Patienten die von Baumann und Wolkow entdeckte Homogentisinsäure zu sein und nach Gewinnung dieses Resultats war es selbstverständlich geboten, den Alkohol bei der Darstellung der Substanz zu vermeiden und genau nach der Vorschrift von Baumann und Wolkow zu arbeiten.

Es wurde demgemäss der Harn, der nur bei allzugrosser Tagesmenge etwas eingengt wurde, mit Schwefelsäure angesäuert und mit dem gleichen Volumen Aether 3mal ausgeschüttelt, wobei fast die ganze reducierende Substanz in den Aether überging, während der restirende Harn nur noch Spuren von Reduction zeigte. Die vereinigten filtrirten Aetherauszüge wurden der Destillation unterworfen, wobei eine relativ reichliche Menge einer dunkelbraunrothen syrupösen Masse im Kolben zurückblieb, die nach völligem Abdunsten des Aethers im Becherglase schliesslich dunkelbraune, fast schwarze, krystallinische Massen zurückliess. Dieselben wurden in wenig (etwa 150—250 ccm für eine Portion von 2 Tagen) fast zum Sieden erhitzten Wasser gelöst und mit etwa 30 ccm Bleiacetatlösung (1:5) versetzt. Beim schnellen Filtriren der heissen Flüssigkeit durch ein Faltenfilter blieb auf dem Filter eine ziemlich reichliche Menge eines schmierigen, harzigen Niederschlags zurück, während das Filtrat, gelb bis gelbbräunlich gefärbt, aber klar war.

Gleich beim Erkalten schieden sich gelbbräunliche bis bräunliche, nadel-förmige Krystalle ab, deren Menge im Laufe von 24 Stunden sich beträchtlich vermehrte. Die Farbe der Krystalle war heller, wenn der Harn nicht eingengt worden war, etwas dunkler, wenn derselbe vorher eingengt war. Es hatte sich dann in gleicher Weise jedesmal auch der Aetherauszug entsprechend dunkler gefärbt. Nach 24stündigem Stehen wurde die klare Flüssigkeit von den am Boden und der Wand des Gefässes haftenden Krystallen abgegossen, die Krystalle wurden auf einem Saugfilter mit möglichst wenig Wasser gewaschen, sodann fein zerrieben und mit etwa 200 ccm Wasser für die Portion von 2 Tagen in ein Fläschchen gebracht. Dann wurde durch wiederholtes Sättigen mit  $H_2S$  unter leichtem Erwärmen der Flüssigkeit und fleissigem Schütteln das Blei als Schwefelblei abgeschieden. Nach 20—24stündigem Stehen wurde filtrirt und das klare, aber nicht ganz farblose Filtrat bis zur leichten Dunkelfärbung auf dem Wasserbade eingengt, worauf schöne, allerdings nicht ganz weisse Nadeln auskrystallisirten. Diese Nadeln erwiesen sich, wie die weitere Untersuchung ergab, als Homogentisinsäure. Die äusserst leicht im Wasser löslichen Nadeln der gewonnenen Substanz wurden auf einem Saugfilter gesammelt, mit wenigen Tropfen Wasser besprenkt, wieder abgesogen und dann an der Luft getrocknet. Die Mutterlauge und die Waschwässer lieferten mit Blutkohle möglichst entfärbt und im Wasserbade eingedunstet neue Krystallisationen, welche ebenso behandelt wurden.

Diese Nadeln waren etwas gelblich, sie schmolzen nach eintägigem Trocknen an der Luft bei  $108^\circ$ , bei etwas weiterem Liegen an der Luft verwitterten sie allmählich und schmolzen dann bei  $145\text{—}146^\circ$  und nach noch längerem Trocknen an der Luft oder in sehr gelinder Wärme schmolzen sie bei  $155\text{—}156^\circ$  (der letzte Rest schmolz bei  $159^\circ$ ). Die gesammte, noch etwas gelblich gefärbte Menge wurde hierauf in Wasser gelöst, mit Blutkohle entfärbt und nach dem Eindunsten des Filtrats wurde die nun reine Säure in helleren, nach dem Absaugen weissen Nadelchen gewonnen. Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes der reinen, aber noch nicht ganz trockenen



Substanz trat bei wenig über 100° Sintern auf, die Substanz wurde bei weiterem Steigen der Temperatur immer feuchter, die Hauptmenge schmolz bei 120°, während die letzten Partikelchen erst bei 131° verschwanden. Wurden die Nadelchen dagegen bis zum völligen Verwittern, erst an der Luft bei sehr gelinder Wärme, dann im Wasserbadtrockenschrank bei 97° getrocknet, so ergab die Schmelzpunktbestimmung ganz ähnliche Resultate wie die mit der oben erwähnten verwitterten Substanz, indem auch diese Substanz bei etwa 157° zu schmelzen anfang und bei 159° vollständig geschmolzen war.

Die Krystallwasserbestimmung ergab folgendes Resultat:

0,5118 g Substanz verloren:

bei 6stündigem Trocknen in gelinder Temperatur 0,0498 g = 9,73 pCt.

nach  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 97° 0,0501 g = 9,79 pCt.

Berechnet für:  $C_8H_8O_4 + H_2O$

Gefunden:

= 9,68 pCt.

9,73 — 9,79 pCt.

Die Analyse der bei 97° getrockneten reinen Substanz hatte folgendes Resultat:

0,2581 g Substanz gaben:

0,5434 g  $CO_2$  = 0,1482 C = 57,42 pCt. C

0,1118 g  $H_2O$  = 0,01242 H = 4,81 pCt. H.

Berechnet für:  $C_8H_8O_4$

Gefunden:

C = 57,14 pCt. = 57,42 pCt.

H = 4,76 pCt. = 4,81 pCt.

Nach dieser Analyse ist die von uns gewonnene Substanz nichts Anderes als die Homogentisinsäure von Baumann und Wolkow und ebenso stimmen fast alle Eigenschaften mit den von Baumann und Wolkow aufgeführten überein. Nur haben wir den Schmelzpunkt nicht bei 146 bis 147°, sondern bei 157—159° gefunden und es mag dies darauf beruhen, dass wir die betreffenden Proben noch etwas besser gereinigt oder getrocknet haben, als Baumann und Wolkow.

Die Lösung der Säure färbt sich bei Zusatz von Natriumhydroxyd sehr schnell braun bis schwarzbraun. Füllt man über Wasser ein Probirrohr mit Sauerstoff und schüttelt darin etwas der Säure mit Wasser und Natron kräftig, so tritt die Dunkelfärbung intensiv hervor, wird die Fingerkuppe energisch in die Röhrenöffnung eingezogen und steigt beim Oeffnen unter Wasser die Flüssigkeit in der Röhre um ein Beträchtliches. Die Lösung reducirt in der Kälte ammoniakalische Silberlösung, in der Wärme Fehling'sche Lösung, giebt dagegen bei der Probe mit basischem Wismuthnitrat in alkalischer Lösung keine Schwärzung. Eisenchlorid giebt bei tropfenweisen Zusatz eine sofort wieder verschwindende tiefblaugraue Farbe, worauf sich die Flüssigkeit braun färbt. Ein Zusatz von Ammoniak zu dieser Flüssigkeit bewirkt eine dunklere Färbung und das Ausfallen eines tiefdunklen Niederschlages. Mit nicht ganz concentrirter Eisenchloridlösung tritt die blaugraue Färbung, welche bald in Braun übergeht, sehr deutlich auf, beim Kochen wird aber kein auffälliger Geruch der sich dabei tief dunkelrothbraun färbenden Flüssigkeit wahrgenommen.

Es erübrigt noch, mit einigen Worten auf die quantitative Bestimmung der Homogentisinsäure und deren Beeinflussung durch diätetische und medicamentöse Behandlung einzugehen und eine Reihe anderer Fragen kurz zu berühren, die sich im Laufe der Untersuchung ergaben.

Was zunächst die quantitative Ausscheidung der Homogentisinsäure in meinem Falle anlangte, so wandte ich die von Baumann<sup>1)</sup> vorgeschlagene Methode, die sich auch hier gut bewährte, nemlich die Titration mit  $\frac{1}{10}$  Normal-Silberlösung an. Indem ich hinsichtlich der Ausführung der Methode auf die Angaben des genannten Autors verweise, will ich nur in Kürze die Zahlen anführen, welche die Untersuchung des Urins an einer Reihe von Untersuchungstagen ergeben hat.

Datum	Urinmenge	Verbrauchte Menge von $\frac{1}{10}$ Ag-Lösung	Tagesmenge der Homogentisin-Säure
16. März	1300 ccm	12 ccm	6,4334 g
17. -	1500 -	12 -	7,4232 g
18. -	1500 -	9 -	5,5674 g
19. -	2200 -	8 -	7,2582 g
20. -	1100 - (Ricinusöl)	11,5 -	5,2168 g
21. -	1000 -	17 -	7,0108 g
22. -	650 -	15 -	4,0209 g
23. -	1700 -	11 -	7,7118 g
24. -	1250 -	11 -	5,6705 g
25. -	1250 - (Ricinusöl)	9,5 -	4,8972 g
26. -	1350 -	8,5 -	4,7322 g
27. -	1450 -	8,3 -	4,9632 g

Es geht aus dieser Tabelle hervor, dass die täglich ausgeschiedene Menge von Homogentisinsäure in ziemlich weiten Grenzen schwankte, indem die niedrigste Menge innerhalb 12 Beobachtungstagen 4,0209 g betrug, die höchste 7,7118 g. Die durchschnittlich mit dem Harn entleerte Tagesmenge beträgt darnach 5,9 g.

Vergleicht man diesen Werth mit den Resultaten anderer Beobachter, so ergibt sich, dass unser Patient sehr beträchtliche Mengen von Homogentisinsäure ausschied, denn die Durchschnittsmenge, die Baumann und Wolkow bei ihrem Patienten fanden, betrug 4,84 g, während Embden bei seiner Patientin sogar nur einen Mittelwerth von 3,2 g constatiren konnte. Mit den Angaben Embden's übereinstimmend sind meine Versuche mit Ol. Ricini, die ich in der gleichen Absicht wie jener unternahm, nemlich um bei entsprechender Beschleunigung der Peristaltik den Eintritt der Fäulniss im

<sup>1)</sup> E. Baumann, Ueber die Bestimmung der Homogentisinsäure im Alcaptonharn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XVI. S. 268 ff. 1892.

oberen Theil des Dünndarms, wohin nach Baumann und Wolkow der Ort der Homogentisinsäurebildung durch Fermentbildung zu verlegen ist, möglichst hintanzuhalten. Wenn auch an den Tagen, an welchen der Kranke Ricinusöl nahm (s. Tabelle) augenscheinlich eine geringe Abnahme der Menge von Homogentisinsäure nicht zu verkennen ist, so vermag ich doch diesem Umstande keine grosse Bedeutung beizulegen, da auch an anderen Tagen die Menge der ausgeschiedenen Säure gelegentlich erheblich sich verminderte. Zu bemerken ist dabei, dass in den diarrhoischen Stühlen an den beiden Ricinusöltagen Homogentisinsäure niemals nachgewiesen werden konnte und dass die Menge der Säure an diesen Tagen, an denen in Folge des Ricinusöls starker Durchfall bestand, bei der in Folge desseh geringen Urinmenge doch eine relativ grosse war. Eine neue Aufklärung über den immerhin noch nicht ganz klaren Sitz der Bildung der Homogentisinsäure im Organismus vermag ich also nicht zu geben.

Erwähnen will ich noch, dass abgesehen von Ol. Ricini auch andere Laxantien, wie *Magnesia usta ponderosa* und Carlsbader Salz, die ich zugleich in der Absicht gab, um dem Organismus etwas Alkali zuzuführen, auf die Ausscheidung der Homogentisinsäure keinen Einfluss auszuüben vermochten.

Nicht minder stimmt dieser Fall mit den von anderen Beobachtern gemachten Angaben über die Ausscheidung der Harnsäure, welche in allen Fällen auffällig gering war, überein, wengleich ein Wechsel der Erscheinungen hier nicht zu verkennen war. An den meisten Tagen, an welchen der Urin genauer auf Harnsäure untersucht wurde, war ein Ausfallen von Krystallen nach Zusatz von Salzsäure nicht zu erkennen, während wiederum an anderen Tagen, ohne dass ein wesentlicher Unterschied in der Urinmenge oder in der Ernährung des Kranken vorhanden gewesen wäre, am Boden des Becherglases eine relativ grosse Menge von Harnsäurekrystallen zu finden war. Jedenfalls stimmen die Untersuchungsergebnisse mit denen der übrigen Beobachter darin völlig überein, dass die Ausbeute an Harnsäure, verglichen mit der bei normalen Urinen, sehr gering war. Schliesslich hatte auch die Diät auf den Prozess einen eigenthümlichen Einfluss. Ich konnte nemlich bei reich-

licher Fleischdiät fast constant beobachten, dass die Urinmenge bei entsprechender Zunahme des spec. Gew. etwas sank und dass der Urin auffälligerweise rascher nachdunkelte, bzw. schon frisch erheblich dunkler entleert wurde, als es an den Tagen der Fall zu sein pflegte, wo der Kranke gewöhnliche Spitalkost erhielt.

Nicht unerheblich scheint mir der vorliegende Fall in einem Punkte von den früher beobachteten abzuweichen, nemlich in symptomatischer Beziehung. Bei allen früher veröffentlichten Fällen wurde die Alcaptonurie als zufälliger Befund bei einer mit derselben nicht in Zusammenhang zu bringenden Krankheit constatirt und es findet sich überall die Angabe, dass die Erscheinungen ohne Beschwerden meist schon seit früher Jugend bestanden. Die Frage, ob es sich in unserem Falle (die Mutter des Kranken will die besonderen Erscheinungen in dessen Kinderjahren, dann aber erst wieder seit August vorigen Jahres bemerkt haben) um einen Fall von intermittirender Alcaptonurie, wie sie von Geyger und Moraczewski beobachtet worden ist, handelt, kann ich bei dem Mangel sicherer Angaben des Kranken selbst mit einiger Bestimmtheit nicht beantworten, da während der ganzen Behandlungsdauer in der Klinik ein auch nur kurzes Fortbleiben der Erscheinungen, was mich zu einer solchen Annahme berechtigen könnte, nicht beobachtet wurde.

Wie dem aber auch sein möge, insoweit unterscheidet sich unser Patient von den früheren Alcaptonkranken erheblich, als er ständig über dysurische Schmerzen zu klagen hatte, die, weil durch eine event. organische Veränderung der Harnwege, wie schon erwähnt, nicht erklärbar, nicht mit Unrecht der Veränderung des Urins durch die Homogentisinsäure zur Last zu legen sein dürften. Der Umstand, dass die Schmerzen auch nach dem Abheilen des Herpes genitalis in unveränderter Weise bei dem Kranken weiter bestanden und dass dieselben jedes Mal an Heftigkeit zunahmen, wenn sich der Harn auffällig schnell dunkler färbte — und das war immer der Fall bei relativ grösserem Gehalt des Harnes an Homogentisinsäure — scheinen mir weitere Stützen für die Annahme zu sein, dass im vorliegenden Falle die Homogentisinsäure die Ursache der Harnbeschwerden, bzw. der Schmerzen und der geringen entzündlichen Prozesse im Bereich der Harnwege ist. Wenn sich auch

diese Annahme mit Sicherheit nicht beweisen lässt und die Thatsache, dass bei allen früheren Beobachtungen ähnliche Beschwerden nicht zu verzeichnen waren, zunächst gegen dieselbe zu sprechen scheint, so lässt sich noch ein weiterer Anhaltspunkt, der für unsere Annahme spricht, neben den schon erwähnten Punkten darin finden, dass die quantitative Homogentisinsäureausscheidung im vorliegenden Falle, bei dem die locale Disposition zur Erkrankung in Folge der allgemeinen scrofulösen Anlage zugleich nicht zu unterschätzen ist, eine ungewöhnlich grosse ist. Dass der letzterwähnte Punkt von grosser Bedeutung ist, dass also die Homogentisinsäure bei genügender Steigerung der mit dem Urin ausgeschiedenen Menge unangenehme Erscheinungen hervorzurufen im Stande ist, hat auch schon Embden gelegentlich seiner experimentellen Untersuchungen an sich selbst erfahren müssen; er theilt wenigstens in seiner Arbeit mit, dass er nach Einnahme von 8 g Homogentisinsäure per os den Versuch unterbrechen musste, weil sich unerträglicher Tenesmus einstellte. Aus dieser Mittheilung Embden's, aus den Krankheitserscheinungen unseres Patienten und aus den weiteren Angaben Embden's, dass er nach wiederholten Einnahmen von 4 g Homogentisinsäure Störungen irgend welcher Art nicht bemerkt hat, geht zweifellos hervor, dass die Homogentisinsäure in geringen Mengen im Organismus keine krankhaften Erscheinungen hervorruft, bei entsprechend gesteigerter Dosis aber Störungen zu machen im Stande ist. In unserem Falle wurde jedenfalls die Grenze des Unschädlichen zeitweise erheblich überschritten und der Wechsel in der Intensität der Beschwerden dürfte mit dem oben erwähnten, ziemlich starken Schwankungen unterworfenen Gehalt des Harnes an Homogentisinsäure in gutem Einklang stehen.

Fasse ich das Resultat der sich aus diesem Fall ergebenden Beobachtungen zusammen, so stimmen dieselben im Wesentlichen mit den bei den bisherigen Fällen von Alcaptonurie gewonnenen Resultaten überein, auffallend und abweichend erschien aber die stets saure Reaction des Harnes, die auch nach langem Stehen desselben an der Luft nicht verschwand und ferner die in symptomatischer Beziehung wichtige Thatsache, dass die Homogentisinsäureausscheidung mit dem Urin nicht

immer symptomlos zu verlaufen braucht, sondern dass dieselbe bei entsprechender Zunahme der Säuremenge gelegentlich nicht unerhebliche, schwer zu beseitigende Beschwerden und Störungen im Organismus zu veranlassen im Stande ist.

Zum Schluss verfehle ich nicht, meinen hochverehrten Chef, Herrn Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Ebstein für die Ueberlassung des Falles und das rege Interesse, welches er der vorstehenden Arbeit widmete, meinen besten Dank auszusprechen.

## VI.

### Ueber das Vorkommen und die Verbreitung der Diphtherie in den Tropen.

(Nach einem auf der Lübecker Naturforscher-Versammlung 1895 gehaltenen Vortrage.)

Von Dr. O. Schellong zu Königsberg i. Pr.

(Hierzu Taf. I.)

Die Diphtherie ist eine Krankheit von universeller Verbreitung\*). Auch ihr wiederholtes Vorkommen in den tropischen Ländern ist uns aus den Zusammenstellungen in Hirsch's histor.-geograph. Pathologie genugsam bekannt. Was mich trotzdem veranlasst, der Frage über die Verbreitung der Diphtherie in den Tropen näher zu treten, ist der Umstand, dass seit der Herausgabe des III. Bandes von Hirsch's histor.-geograph. Pathologie (1886) Zusammenstellungen über Diphtherieerkrankungen in den Tropen nicht mehr gemacht worden sind. Auch wünschte ich über die Häufigkeit der Tropendiphtherie im Vergleich zu der Diphtherie unserer Länder ein bestimmteres Urtheil zu gewinnen, als wie es bisher abgegeben wurde von Hirsch<sup>2</sup>\*\*), Godart und Kirchner<sup>3</sup>, Seaton<sup>4</sup> u. A.

\*) Trousseau<sup>1</sup> sagt darüber: „l'angine pharyngienne diphthérique se rencontre dans toutes les saisons, sous tous climats“.

\*\*) Hirsch<sup>2</sup> äussert sich über das Auftreten der Diphtherie in den Tropen S. 67: Die Krankheit kann zwar unter allen klimatischen Verhältnissen