



Ueber die
Fäulnisprodukte der Galle
und deren Einfluss
auf die
Darmfäulniss

Inaugural-Dissertation
der medicinischen Facultät
der
Kaiser - Wilhelms - Universität Strassburg
zur
Erlangung der Doctorwürde
vorgelegt von
Carl Ernst
approbirter Arzt aus **Wiesbaden.**

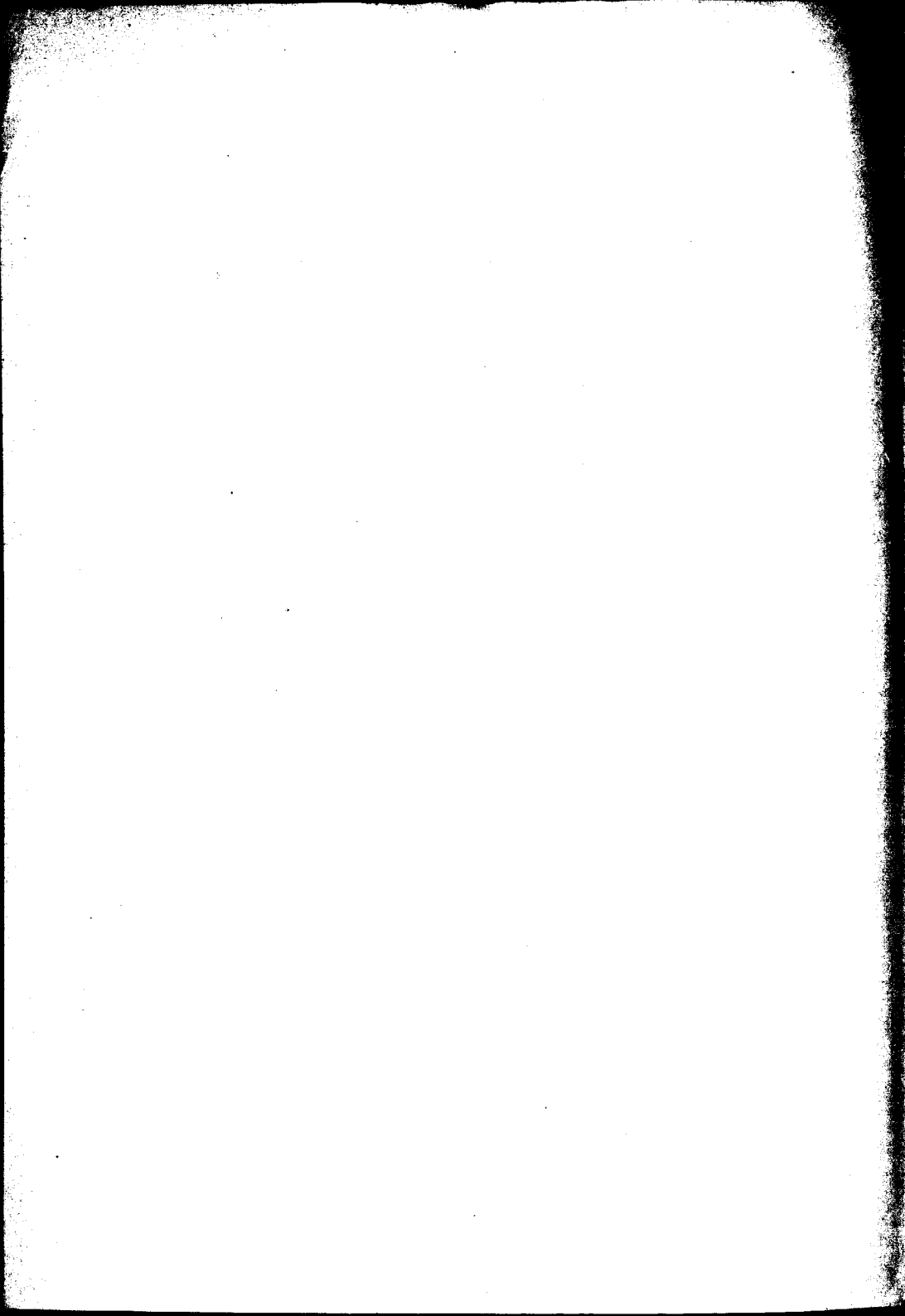


STRASSBURG i. E.
Buchdruckerei C. Goeller, Magdalengasse 20.
1893.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen
Facultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Hoppe-Seyler.**

Meinem Vater
in Dankbarkeit gewidmet.



In einer früheren Arbeit, welche ich über dieses Thema vor mehr als einem Jahre angefertigt habe und deren Resultate in der Zeitschrift für physiologische Chemie publicirt sind, hatte ich einige Versuche angestellt, welche den Einfluss von Rindsgalle auf einen Wasserauszug von Pferdefleisch während der Fäulnis darthun sollten, ferner liess ich Galle allein faulen und untersuchte die Fäulnisprodukte.

Während zwei Liter frischer Rindsgalle mit einem Zusatz von Calciumcarbonat einer Temperatur von c. 35° allein ausgesetzt wurden, war der Wasserauszug des Pferdefleisches, der etwa 8000 cbcm betrug, in vier gleiche Teile geteilt worden, von dem jeder mit einem Teil frischer Rindsgalle versetzt wurde und zwar in der Weise, dass der ersten Portion 500 cbcm, der zweiten 250 cbcm, der dritten 200 cbcm Galle zugefügt wurden, während die vierte Portion ohne Zusatz von Galle faulen gelassen wurde. In dieser Weise wurden zwei Versuchsreihen angestellt, welche annähernd die gleichen Resultate lieferten.

Die Zeit der Fäulnis bei der ersten Versuchsreihe dauerte 3 Wochen, die der zweiten wenige Tage weniger.

Nach Unterbrechung der Fäulnis wurden die Flüssigkeiten nach der im Laboratorium von Herrn Professor Hoppe-Seyler üblichen Methode, auf die ich näher bei den Untersuchungen der letzten Wochen eingehen will, auf die Fäulnisprodukte untersucht, wie sie schon längst bei der Zersetzung des Eiweisses des Pankreas und des Mucins der Weinbergschnecke bekannt sind.

Bei der Destillation der Galle allein fand sich Indol in reichlichem Masse, sodass nicht nur eine Rotfärbung mit Salpetersäure, welche salpetrige Säure enthielt, erhalten wurde, sondern auch ein deutlicher Niederschlag von salpetersaurem Nitrosoindol eintrat. Die übrigen Produkte wie Phenol, Skatol konnten bei der gefaulten Galle der ersten Versuchsreihe nicht konstatiert werden, wohl aber bei der zweiten Versuchsreihe, bei der die Fäulnis intensiver eingetreten war.

Die Destillation der Portionen von Pferdefleisch-extract mit Galle ergab Indolreaktion in der Weise, dass dort die Reaktion am stärksten war, wo die grösste Menge Galle zugesetzt war. Und die Portion, welche ohne Galle faulen gelassen wurde, war ganz frei von Indol. Nur bei der zweiten Versuchsreihe zeigte auch diese Portion Fäulnisprodukte.

Ich musste zu dem Schlusse kommen, dass die Galle hauptsächlich die Fäulnisprodukte geliefert habe und daher auch nicht im Stande war die Eiweisskörper vor dem Zerfall zu schützen.

Es war mir deshalb nicht möglich, mich zu der Ansicht derjenigen Autoren zu bekennen, welche der Galle deshalb eine antiseptische Eigenschaft zuschreiben wollen, weil nach Fernbleiben der Galle aus dem Darmkanal eine stärkere Fäulnis in den zugeführten Nah-

rungsmitteln eintrat und damit Hand in Hand gehend die Aetherschweifelsäuren im Harn in vermehrter Menge auftraten.

Es spricht viel dafür, dass hauptsächlich die mangelnde Fettresorption Schuld ist an dem Eiweisszerfall, da das Fett das Eiweiss umhüllt und an der Resorption verhindert, so dass es in kurzer Zeit den Fäulnisbakterien anheimfällt.

Denn wenn man statt des Fettes reichlicher Kohlenhydrate mit dem Eiweiss in der Nahrung einführt, kann die Fäulnis auf ein Minimum reduziert werden.

Weiter war es mir möglich, die Quelle des Indols in der Galle mit Sicherheit zu konstatieren.

Durch Essigsäure wurden aus einer grösseren Portion Galle die Gallensäure von dem Mucin getrennt und durch Filtration dies Mucin allein erhalten. Beide Produkte wurden gesondert faulen gelassen. Während das Mucin reichliche Mengen des Indols lieferte hatten sich die Gallensäuren nicht verändert.

Wie schnell das Mucin sich zu zersetzen im Stande sei, hat sich daraus ergeben, das schon 6 Stunden nach dem Töten des Rindes in der Galle bei der Destillation Indol gefunden werden konnte.

Ausser Indol, waren bei dem Faulen von Mucin auch Skatol, Phenol, Hydroparacumarsäure und Tyrosin mit Deutlichkeit nachzuweisen.

Alle diese Stoffe fand ich auch bei einem Hunde, der 11 Tage gehungert hatte, in seinem Darminhalt, welcher jedoch hauptsächlich dann nur noch aus Galle und Schleim der Darmschleimhaut besteht.

Hierdurch wurde ich zu der Vermutung gebracht, dass auch bei der Zersetzung des Darminhalts in die aromatischen Körper ein wesentlicher Beitrag von der Galle geliefert werde.

Das Resultat eines von mir damals angestellten Versuches, in welchem ich Mucin allein und Mucin + Pankreas der Fäulnis aussetzte und in welchem bei der Destillation sich herausstellte, dass das Mucin reichlichere Fäulnisprodukte geliefert hatte als Mucin + Pankreas, ist neuerdings durch eine Arbeit von Winternitz¹⁾ bestätigt worden, welcher Casein allein und Casein + Pankreas faulen liess.

Doch glaube ich, dass das Mengenverhältnis des Mucins und des Pankreas dabei eine Rolle spielt. Während ich damals 170 gr. Pankreas mit ca. 120 gr. Mucin zusammen faulen liess, hatte ich in einem Versuch, den ich in den letzten Tagen beendigte, 170 gr. Pankreas mit 50 gr. Mucin faulen lassen. Hier haben doch die Fäulnisprodukte des Pankreas die Ueberhand gehabt, was ja begreiflich ist, da man weiss, wie sehr leicht sich das Pankreas zu zersetzen vermag.

Unterbrechen musste ich damals eine Untersuchung, welche ich auf den Rat von Herrn Professor Hoppe-Seyler mit den Produkten, welche aus den Gallensäuren bei der Fäulnis durch Reduction entstehen, vornahm. Ich fand in dem Rückstand, der bei der Destillation der gefaulten Galle geblieben war, die von Mylius als Desoxycholsäure bezeichnete reduzierte Gallensäure in ihrer charakteristischen Kristallisation und mit ihren spezifischen Reaktionen.

Die Fortsetzung dieser Untersuchung ist in den letzten Wochen erfolgt.

Es wurde von Mylius²⁾ bei der faulenden Galle ausser der bekannten Cholsäure noch eine andere Säure erhalten, welche er Desoxycholsäure nannte. Lat-

¹⁾ Zeitschrift für phys. Chemie. B. XVI Heft 6.

²⁾ Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft. B. 19, P. 375.

schinoff¹⁾ hielt sie identisch mit der von ihm²⁾ gefundenen Choleinsäure und nannte sie die wässrige Choleinsäure. Dagegen verwahrt sich Mylius³⁾ in seiner letzten Publikation über diese Säuren. Er giebt für seine Desoxycholsäure folgende charakteristische Merkmale an.

Dieselbe soll sich von der Cholsäure, abgesehen von der Leichtlöslichkeit in kaltem Alkohol und der Schwerlöslichkeit in Essigsäure und dem rein bitteren Geschmack, noch durch zwei Eigenschaften unterscheiden.

19) Das Natriumsalz der Säure wird durch 10 % Natronlauge aus der wässrigen Lösung gefällt, während die Lösung des cholsauren Natron unter diesen Umständen klar bleibt.

20) Das Baryumsalz der Säure wird aus ihrer selbst sehr verdünnten Lösung von Ammoniak durch Chlorbaryum in der Kälte gefällt, während zum Fällen des cholsauren Baryums Erhitzen der concentrirten Mischung erforderlich ist.

Von der Choleinsäure unterscheidet sich die Desoxycholsäure dadurch, dass erstere bei 185—190° schmilzt, diese schon bei 160—170°. Während ferner die Choleinsäure in kaltem Alkohol schwer löslich ist, löst sich darin die Desoxycholsäure mit Leichtigkeit.

Ehe ich in diesen Wochen gefaulte Galle auf diese Säuren untersuchte, machte ich zunächst eine Probe mit ganz frischer Galle. Ich habe schon früher darauf aufmerksam gemacht, wie schnell sich die Galle zersetzt. Deshalb ist es geboten, sobald wie möglich nach dem Schlachten der Rinder, die Galle in Arbeit zu nehmen. Ich habe mich zur Feststellung der Frische der Galle

¹⁾ Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft, B. 20, P. 1050.

²⁾ Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft, B. 18, P. 3044.

³⁾ Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft, B. 20, P. 1970.

stets der Probe auf Indol bedient und kann dieses Vorgehen nur empfehlen, da ich glaube, dass es keine empfindlichere Probe gibt.

Denn wenn man nur kleine Mengen, etwa 250 ccm in einen Kolben von 3—4 Liter Inhalt destillirt, wodurch das stets drohende Ueberschäumen der Galle thunlichst vermieden wird, so ist die Probe in kurzer Zeit ausgeführt.

Es war nicht möglich, nur Spuren einer Zersetzung in der frischen Galle nachzuweisen.

Deshalb schritt ich zur Untersuchung gefaulter Galle, welche vom 27. Januar bis 6. Februar in einem Wasserbad von 38—40° in einer Menge von 10 Liter der Fäulnis ausgesetzt war.

Dieselbe wurde in Glasgefäßen, die mit einem Wattepfropf leicht geschlossen waren, vorgenommen.

Nach 10tägiger Fäulnis wurde zur Untersuchung geschritten.

5 Liter wurden zunächst destillirt, das Destillat mit Natronlauge alkalisch gemacht und abermals destillirt. In dem Destillat waren Indol und Skatol vorhanden. Ersteres wurde mit Salpetersäure nachgewiesen, letzteres durch Schwefelsäure. Da bei der Probe auf Indol nur Rottfärbung eintrat aber kein Niederschlag von salpetersaurem Indol, so bot eine quantitative Bestimmung keine Aussicht auf Erfolg.

Der Rückstand der zweiten Destillation wurde durch Einleiten von Kohlensäure schwach sauer gemacht und abermals destillirt. In dem Destillate konnte Phenol mit Millons Reagens beim Erwärmen mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Nach dieser 3. Destillation, wurde der Rückstand im Kolben mit Schwefelsäure angesäuert und abermals destillirt, jetzt konnte im Destillat Ameisensäure durch

Silbernitrat nachgewiesen werden. Bei dieser letzten Probe zeigte sich eine Erscheinung, welche mir schon im vorigen Jahre aufgefallen ist, die ich deshalb nicht unerwähnt lassen möchte.

Wenn ich nach der Untersuchung auf Phenol den Rückstand im Kolben mit Schwefelsäure ansäuerte und erhitzte, so entstand eine schöne Rosafärbung, die beim Erkalten gelbbraun wurde aber bei erneuerter Erwärmung die frühere Rotfärbung wieder erhielt. Vielleicht handelt es sich um einen aromatischen Körper, der noch nicht isolirt worden ist, dessen Reingewinnung wegen der geringen Quantität schwierig sein dürfte.

Der Rückstand nach der ersten Destillation der gefaulten Galle wurde filtrirt und das Filtrat mit 10 % Essigsäure behandelt. Es fielen dicke Klumpen einer harzigen Masse aus, welche auf einem Filter gesammelt und mit Alkohol behandelt wurden. Hierbei zeigte sich, dass sich die ganze Masse leicht löste und dass nur ein ganz geringer Rückstand von Mucin geblieben war. Als nun die alkoholische Lösung der Gallensäuren auf dem Wasserbad eingedampft und darauf mit Eisessig versetzt wurde, trat die rasche Ausfällung in einem Brei nadelförmiger Kristalle, wie es bei dem Versuch im Jahre zuvor erfolgt war, nicht ein.

Es waren zwar einige nadelförmige Kristalle mikroskopisch nachweisbar, doch in so geringer Menge, dass sie nicht abgesaugt werden konnten.

Da die ganze Behandlungsweise in keinem Punkte von dem vorigen Versuch, auch nicht von der Vorschrift von Mylius abwich, blieb als einzige Erklärung die Annahme übrig, dass die Fäulnis nicht lange genug gewährt hatte. Dafür spricht auch das Fehlen des salpetersauren Nitroso-Indols nach der Destillation.

Es wurde jedoch der Versuch gemacht, durch Umwandlung der sämtlichen Gallensäuren in ihre Baryumsalze unter Zuhilfenahme der von Mylius angegebenen für die Desoxycholsäure charakteristischen Reaktionen das Barymsalz der Desoxycholsäure von den anderen getrennt zu erhalten. Zu diesem Zwecke wurde der mit Eisessig versetzte Rückstand wieder eingedampft, um die Essigsäure vollkommen zu entfernen, darauf mit Wasser die sämtlichen Gallensäuren ausgefüllt und filtrirt, das Filtrat in zwei Teile geteilt.

Der eine Teil wurde mit verdünnter ammoniakalischer Lösung versetzt und filtrirt und das Filtrat mit Chlorbaryum versetzt; es fiel ein ziemlich reichlicher Niederschlag aus.

Dieser müsste nach der Angabe von Mylius desoxycholsaures Baryum sein.

Der andere Teil wurde mit Barytwasser versetzt bis zur stark alkalischen Reaction, der überflüssige Baryt durch Einleiten von Kohlensäure entfernt, das ganze gekocht und heiss filtrirt.

Aus dem Filtrat wurden durch Salzsäure die verschiedenen Gallensäuren ausgefällt, mit schwacher ammoniakalischer Lösung behandelt und mit Chlorbaryum versetzt. Es entstand eine reichliche Trübung von desoxycholsaurem Baryum.

Das Baryumsalz wurde nun durch Filtration auf dem Filter als Rückstand erhalten, in kaltem absol. Alkohol gelöst und mit Tierkohle entfärbt. Diese alkoholische Lösung wurde zu einer neuen Untersuchungsmethode verwandt, auf die ich weiter unten zurückkomme. Ein Teil des Baryumsalzes wurde in das Natriumsalz verwandelt, indem es mit Natriumkarbonat gekocht wurde. Die darauf gekochte Lösung wurde heiss filtrirt, das Filtrat eingedampft, bis kein Tropfen

Wasser vorhanden war, und dann mit absoluten Alkohol extrahirt. Die alkoholische Lösung wurde filtrirt, das Filtrat eingedampft und mit etwas Wasser versetzt.

Die wässrige Lösung mit 10% Natronlauge versetzt ergab eine kaum nachweisbare Trübung.

Die zu kurze Zeit der Fäulnis hat auch auf die Entstehung der Desoxycholsäure ihre üblen Folgen ausgeübt. Ich glaube, dass es zur sicheren Erlangung der reinen Säuren eine nothwendige Vorbedingung ist, dass man sofort nach Zusatz von Eisessig zu dem alkoholischen Extract der Gallensäuren die von Mylius beschriebene Kristallmasse gewinnt, da man sonst auf fast unüberwindliche Schwierigkeiten stösst.

Zur Unterscheidung der einzelnen Reductionsprodukte der Gallensäure während der Fäulnis wurden in den letzten Tagen Untersuchungen mit Hilfe des Circumpolisationsapparats von Landolt angestellt.

Schon früher hat Herr Professor Hoppe-Seyler mit der Cholsäure und deren Salze in wässriger und alkoholischer Lösung nach dem Broch'schen Verfahren unter Benutzung des Sonnenlichtes Untersuchungen angestellt, die im Journal für prakt. Chemie B. 25 publiciert sind und wichtige Entscheidungsmomente geboten haben.

Sollten auch die jetzigen Versuche, die noch nicht abgeschlossen sind, zum Ziele führen, so wäre eine sicherere Methode zur Trennung der Cholsäure, Choleinsäure und Desoxycholsäure und deren Salze gegeben, als der von Mylius angegebene Weg, obwohl zugegeben werden muss, dass durch seine sehr wertvollen Arbeiten wichtige Unterscheidungsmerkmale gefunden worden sind.

Bezüglich der Choleinsäure und Cholsäure haben sich deutliche Unterschiede bei der Drehung der Circumpolisationssebene nachweisen lassen.



Die Lösungen wurden in folgender Weise angefertigt:

I. 3,6394 gr Choleinsäure wurden bei 125° getrocknet und in 79,968 gr eines 99,5 procentigen Alkohols gelöst. Diese Lösung hatte das specifische Gewicht 0,80835 bei 17,4° C. Ihr Volumen beträgt hiernach 98,9274 cbcm und sie enthält in 100 cbcm 3,678 gr trockne Choleinsäure.

Diese Lösung gab als Mittel aus 20 Bestimmungen in

1. 200 Millimeter langem Rohre
bei 14°,0 Rechtsdrehung = + 3°,602
bei 12°,0 " = + 3°,68
berechnet auf eine
100 Millimeter lange Röhre
= + 1°,801
= + 1°,840

2. 500 Millimeter langem Rohre
bei 11°,0 Rechtsdrehung = + 9°,144
berechnet auf eine
100 Millimeter lange Röhre = + 1°,829

Hiernach ist:

$$\begin{aligned}(\alpha) D &= + 48,0955 \text{ bei } 13^\circ \text{ Temp.} \\ &= + 50,0015 \text{ bei } 12^\circ \text{ } \\ &= + 49,0716 \text{ bei } 11^\circ \text{ } \end{aligned}$$

II. 7,1956 gr bei 155° getrocknete Cholel-Säure wurde heiss aufgelöst in 99,5 procentigen Alkohol zu 103,0857 gr Lösung. Dieselbe hat bei 15°,8 specifisches Gewicht = 0,819525.

Das Volumen der Lösung betrug sonach 125,7871 cbcm.

In 100 cbcm dieser Lösung befanden sich also 5,72046 gr Cholelsäure.

In 200 mm langem Rohre wurden im Mittel von 20 Bestimmungen erhalten:

bei $11^{\circ},0$ Rechtsdrehung $= + 4^{\circ},119$ berechnet
für ein Rohr von 100 mm Länge $= + 2,0595$.

Hiernach $(\alpha) D = + 36^{\circ},002$ für freie Cholalsäure in Alkohol bei 11° .

Die tadellos reinen Präparate von Choleinsäure und Cholalsäure krystallisirten bei gewöhnlicher Temperatur bald zum nicht geringen Teile aus diesen Lösungen aus und zwar sogleich in sehr schönen Krystallen, die Cholalsäure in den bekannten Tetraedern mit 1 Mol. Alkoholgehalt, welche nur langsam beim Erhitzen zum Sieden sich wieder lösten.

Es fehlt noch die Bestimmung der Desoxycholsäure, welche gemacht werden soll, sobald es wieder gelungen ist, die von Mylius beschriebene Krystallmasse aus der Rindergalle rein zu erhalten.

Der Unterschied zwischen den beiden Säuren bezüglich der Drehung der Ebene des circumpolarisirten Lichtes ist schon sehr erheblich und lässt sich gut als Erkennungszeichen verwerten.

Was die Befunde angeht, die Herr Prof. Hoppe-Seyler über Cholalsäure in der Wirkung auf das circumpolarisirte Licht in den 60 ziger Jahren gemacht hat, so finden wir im Journal für prakt. Chemie, B 25, Seite 266, für die spec. Drehung der Cholalsäure:

$$\begin{aligned}(\alpha) D &= 50,2^{\circ} \\ &= 47,6^{\circ} \\ &= 50,4^{\circ}\end{aligned}$$

und weiter Seite 268 für die trockne Cholalsäure:

$$\begin{aligned}(\alpha) D &= 33,9^{\circ} \\ &= 34,8^{\circ} \\ &= 35,4^{\circ} \alpha^a\end{aligned}$$

Es handelt sich bei den Bestimmungen auf Seite 266 um Choleinsäure, die während des Sammelns der

Galle durch Zersetzung der Cholalsäure entstanden, aber damals noch nicht bekannt war.

Erst die wichtigen Arbeiten von Latschinoff und Mylius liessen eine genaue Kenntniss zu.

Die Bestimmungen der Seite 268 decken sich ungefähr mit den Bestimmungen aus diesen Tagen.

Weitere Untersuchungen hoffe ich später anstellen zu können.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Professor Hoppe-Seyler für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die unermüdliche Unterstützung bei der Anfertigung derselben meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.



16276