

Die Indolbildung und Indicanausscheidung beim hungernden Kaninchen.

Von

Alexander Ellinger.

(Aus dem Universitäts-Laboratorium für medizinische Chemie und experimentelle Pharmakologie zu Königsberg i. Pr.)

(Der Redaktion zugegangen am 30. Mai 1903.)

Im April dieses Jahres haben F. Blumenthal und Fritz Rosenfeld in den Charité-Annalen eine Untersuchung «über die Entstehung des Indicans im tierischen Organismus» veröffentlicht, in welcher die Indicanausscheidung des Kaninchens im Hunger für die von Blumenthal und seinen Mitarbeitern vertretene Anschauung verwertet wird, daß Indican «aus den stickstoffhaltigen Produkten des zerfallenden Gewebes» ohne Mitwirkung von Bakterien entsteht.

Die Verfasser haben bei vier Kaninchen nach mehrtäglichem Hunger bei starker Indicanreaktion im Urin kein Indol im Darminhalt gefunden. Ihre Beobachtung steht im Gegensatz zu den Befunden von F. Müller¹⁾ beim hungernden Hund und bei der hungernden Katze. Bei diesen beiden Tierspecies ließ sich im Hungerkot bezw. im Darminhalte Indol nachweisen, und F. Müller zog daraus den allgemein angenommenen Schluß, daß das Material, welches den Hungerkot liefert, nämlich Residuen der Verdauungssäfte, abgestoßene Epithelien, eventuell auch Blut, wenn bei den Tieren Blutungen in den Darmkanal stattgefunden hatten, auch während des Hungerzustandes von Bakterien unter Indolbildung zersetzt wird, und daß das so gebildete Indol ebenso wie bei der Ernährung mit eiweißhaltigen Nährstoffen die Quelle des Harnindicans ist.

¹⁾ Mitteilungen a. d. Würzburger med. Klinik 2, 341. 1886.

Das Kaninchen verhält sich nach Blumenthal u. Rosenfeld anders als der Hund und die Katze. Es ist nach ihrer Meinung ausgeschlossen, daß das Indican beim hungernden Kaninchen aus irgend welchen im Darm vorhandenen Indolmengen her stammt.

Selbst wenn die Voraussetzung, daß sich im Darminhalt eines hungernden Kaninchens kein Indol nachweisen ließe, richtig wäre, scheint mir der Schluß daraus auf eine mangelnde Indolbildung unzulässig. Das Fehlen des Indols im Darminhalt kann eben so gut durch vollständige Resorption bedingt sein, und die Verschiedenheit der Befunde bei den Fleischfressern auf der einen, bei dem pflanzenfressenden Kaninchen auf der andern Seite kann in der viel erheblicheren Größe der resorbierenden Fläche des Kaninchendarms, sowie in der Verschiedenheit der Darmbewegungen eine befriedigende Erklärung finden. Überdies durfte man nach den Erfahrungen, welche Brieger¹⁾ und Tappeiner²⁾ bei der Untersuchung der Exkremente oder des Darminhalts von Pflanzenfressern auf Indol gemacht haben, in den relativ kleinen Mengen Darminhalt eines hungernden Kaninchens nur minimale Spuren von Indol erwarten. Brieger konnte aus 5—10 Pfund Pferdeexkrementen nur Spuren von Indol erhalten. Bei Prüfung aller Darmabschnitte fand er nur im untersten Teile des Rectums beim Pferde Indol (und Phenol). Der Schluß, welchen er daraus zieht, lautet: «Es liegen also hier die Bedingungen äußerst günstig für die Resorption dieser Stoffe,» nicht aber: Die großen Mengen Indican, welche ein Pferd ausscheidet, können nicht aus im Darm gebildetem Indol stammen.

Die Folgerung von Blumenthal und Rosenfeld ist aber vor allem deshalb unstatthaft, weil ihre Methode den Nachweis kleinster Indolmengen gar nicht gestattet. Sie haben den Darminhalt mit verdünnter Salzsäure destilliert und am Destillat die Chlolarotreaktion angestellt, in der Weise, daß genau 10 ccm Destillat mit 1 ccm einer 0,02%igen Kaliumnitritlösung versetzt wurden und dann mit konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet wurde.

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. III, S. 147. 1879.

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 14, S. 2382. 1881.

Die Empfindlichkeitsgrenze für die Nitrosoindolreaktion liegt, wie ich mich an reinen Indollösungen überzeugt habe, zwischen einer Verdünnung von 1 : 100 000 und 1 : 200 000. Es müßte also in 10 ccm Destillat etwa 0,1 mg Indol vorhanden sein, damit die Reaktion noch deutlich positiv ausfällt. Selbst unter der Annahme, daß nicht mehr als 100 ccm Wasser überdestillieren mußten, um alles im Darminhalt vorhandene Indol in die Vorlage überzuführen, hätte also die Reaktion nur dann das vorhandene Indol angezeigt, wenn etwa 1 mg Indol im Darm zur Zeit des Todes unresorbiert gewesen wäre. Das ist aber nach meinen Bestimmungen mindestens etwa der zehnte Teil von der in 24 Stunden ausgeschiedenen Indicanmenge (als Indigo berechnet). Diese Überschlagsrechnung zeigt, wie notwendig es ist, nicht in dem ersten Destillate, sondern in dem Ätherextrakt desselben die Prüfung auf Indol vorzunehmen, wie das nach den Vorschriften von Nencki und Brieger allgemein die Regel ist.

Nimmt man die Prüfung auf Indol in dem mit Wasser aufgenommenen Ätherrückstand vor, so gelingt der Nachweis auch im Darminhalt von Hungerkaninchen. Ich habe, wie aus den folgenden Protokollen zu ersehen ist, nur in einem von vier Fällen eine so schwache Färbung bei der Nitrosoindolreaktion erhalten, daß das Vorhandensein von Indol zweifelhaft erschien; in den drei übrigen Fällen war die Reaktion deutlich positiv, in einem Fall, in dem ich neben der Nitrosoindolreaktion noch die Legalsche Probe (mit Nitroprussidnatrium) anstellte, fiel auch diese positiv aus.

Damit fällt jeder Grund für die Annahme, daß das Kaninchen sich hinsichtlich der Indolbildung im Hunger prinzipiell anders verhält wie der Hund und die Katze. Unterschiede bestehen nur hinsichtlich der Quantität des gebildeten und resorbierten Indols.

Blumenthal und seine Mitarbeiter haben in allen ihren Veröffentlichungen die Höhe der Indicanausscheidung beim Hungerkaninchen betont, und H. Scholz¹⁾ hat im hiesigen

¹⁾ Beiträge zur Frage der Entstehung des Indicans im Tierkörper. Inaug.-Diss. Königsberg 1903 und Diese Zeitschr., Bd. XXXVIII, Heft 5/6.

pharmakologischen Institut durch quantitative Bestimmungen bestätigt, daß die Indicanwerte eine recht beträchtliche Höhe annehmen können. Nun hat aber schon im Jahre 1898 Swirski in einer kurzen Mitteilung¹⁾ auf die Bedeutung des bekannten Kotfressens beim Hungerkaninchen für die Füllung des Magendarminhalts hingewiesen, und in einer neueren Arbeit²⁾ hat er genaue Zahlenangaben gemacht über die Menge des bei der Sektion gefundenen Magen- und Darminhalts bei Kaninchen, welche mit Maulkorb, und solchen, welche ohne Maulkorb hungerten.

In der Publikation von Blumenthal und Rosenfeld ist auch von einem Kaninchen berichtet, daß es mit einem Maulkorb versehen worden sei, damit es nicht imstande war, seinen Kot zu fressen. Gerade bei diesem Versuchstiere aber fehlt eine Angabe darüber, ob seine Indicanausscheidung bedeutend war.

Es liegt außerordentlich nahe, anzunehmen, daß das Fressen von Kot die Fäulnisvorgänge im Darmkanal beträchtlich steigern muß. Ich habe deshalb eine Anzahl von Indicanbestimmungen an Kaninchen, welche ihren Kot ungehindert verzehren konnten, und an Tieren, denen das Kotfressen unmöglich gemacht war, angestellt.

Gleichzeitig wurde dabei die schon von Swirski aufgeworfene Frage entschieden, ob die von Rubner³⁾ empfohlene Vorrichtung gegen das Kotfressen der Kaninchen einen wirklichen Schutz verleiht. Rubner suchte den Kot von den Tieren dadurch zu trennen, daß er sie in ihrem Käfig auf ein weitmaschiges Drahtgitter setzte, auf welches in einem Abstand von 2 cm ein zweites Netz mit engeren Maschen folgte.

Meine Versuche zerfallen demnach in drei Gruppen. Die Tiere der ersten Gruppe erhielten keine Nahrung, konnten aber ihren Kot vollständig aufzehren; die der zweiten Gruppe hungerten in einem Käfig nach den Angaben Rubners. Wasser stand den Tieren zur Verfügung, wurde aber kaum gesoffen. Die dritte Gruppe war am Kotfressen verhindert. Von den drei Tieren dieser Gruppe waren zwei mit einem Maulkorb nach

1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakologie Bd. 41, S. 143. 1898.

2) Ebenda, Bd. 48, S. 282. 1902.

3) Zeitschr. f. Biologie, Bd. 17, S. 214. 1881.

den Vorschriften von Swirski versehen, einem dritten wurde eine Oesophagusfistel angelegt, d. h. der in Höhe des oberen Teils der Luftröhre sorgfältig frei präparierte Oesophagus wurde gegen den Magen hin abgebunden und durchgeschnitten, das freie Ende wurde in die Hautwunde vernäht, sodaß der Inhalt der Mundhöhle nach außen entleert werden konnte.

Der Harn wurde täglich zu einer bestimmten Vormittagsstunde abgedrückt und gemessen; wenn die Menge es zuließ, wurde das spezifische Gewicht bestimmt. Die Indicanbestimmung erfolgte nach der von mir¹⁾ in dieser Zeitschrift ausführlich beschriebenen, modifizierten Methode von Wang und Obermayer. Von der Genauigkeit der Methode auch für den Kaninchenharn bei verschiedenartiger Ernährung und bei Hunger habe ich mich durch zahlreiche Kontrollbestimmungen auf kolorimetrischem Wege überzeugt. Notwendig ist ein energisches Auswaschen des Chloroformrückstands mit heißem Wasser. In einigen Versuchen wurde der Harn von mehreren Tagen zusammen verarbeitet, wie aus den folgenden Protokollen zu ersehen ist.

Gruppe I. Hunger ohne Maßregel gegen das Kotfressen.

Versuch 1. Anfangsgewicht ca. 2500 g.

Am 16. IV. 1903 auf Karenz gesetzt, vorher Haferfütterung.

Datum	Harnmenge	Spez. Gew.	Täglich ausgeschiedene Indigomenge	Bemerkungen
16./17. IV.	85 ccm	1028	je 5,6 (?) mg	Harn von Kaninchen 1 und 2 wurde an den beiden ersten Tagen zusammen verarbeitet.
17./18. IV.				
18./19. IV.	90 »	1039	je 12,4 »	
19./20. IV.				
20./21. IV.	80 »	1040	je 5,5 »	
21./22. IV.				
22./23. IV.				
23./24. IV.	wenige Cubikcentimeter in der Blase		nicht bestimmt	Endgewicht 1970 g.

Am 9. Hungertag wurde das Tier getötet. Der Magen war reichlich mit gefressenem Kot gefüllt, im Dünndarm einzelne

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. XXXVIII, S. 178. 1903.

Kotballen, Coecum stark mit dickbreiigem Inhalt gefüllt. — Der Mageninhalt und Darminhalt wurden gesondert auf Indol verarbeitet. Im Mageninhalt wurde kein Indol gefunden, im Darminhalt war die Indolreaktion positiv.

Versuch 2. Anfangsgewicht ca. 2000 g.

Am 16. IV. auf Karenz gesetzt, vorher Haferfütterung.

Datum	Harnmenge	Spez. Gew.	Täglich ausgeschiedene Indigomenge	Bemerkungen
16./17. IV.	85 ccm	1028	je 5,6 (?) mg	Vergl. Vers. 1. Endgewicht 1677 g.
17./18. IV.				
18./19. IV.	175 >	1015	je 4,3 mg	
19./20. IV.				
20./21. IV.	250 >	1019	je 5,5 >	
21./22. IV.				
22./23. IV.				

Am 8. Hungertag wurde das Tier getötet. Befund des Magendarminhalts wie in Versuch 1, nur weniger reichlich. Der Gesamttrockenrückstand betrug ca. 20 g. Die Indolreaktion war zweifelhaft.

Gruppe II. Käfig nach Rubners Vorschrift.

Versuch 3.

Am 29. IV. Abends auf Karenz gesetzt, vorher Haferfütterung.

Datum	Harnmenge	Spez. Gew.	Täglich ausgeschiedene Indigomenge	Bemerkungen
29./30. IV.	25 ccm	—	mäßige Reaktion	Gewicht 1725 g am 30. IV. vorm.; kein Kot im Käfig.
30. IV.-1. V.	95 >	1020	9,2 mg	Etwas Kot im Käfig.
1./2. V.	47 >	1034	9,1 >	Kein Kot, Gew. 1540 g.
2./3. V.	224 > mit Spülwasser	1017	je 13,95 mg	Sehr wenig Kot
3./4. V.				Gew. am 4. V. Vorm. 1430 g.
4./5. V.	55 ccm	1039	11,6 mg	Wenig Kot.

Am 5. V. wurde das Tier getötet. Im Magen mäßig viel fester Inhalt; im Coecum reichlich schwarzbrauner dicker Brei. Indolprobe positiv.

Versuch 4. Anfangsgewicht 2450 g.

Am 30. IV. vorm. auf Karenz gesetzt, vorher Haferfütterung.

Datum	Harnmenge	Spez. Gew.	Täglich ausgeschiedene Indigomenge	Bemerkungen
30. IV-1. V.	60 ccm	1027	7,2 mg	
1./2. V.	60 >	1030	9,4 >	Kein Kot.
2./3. V.	} 300 > mit Wasser aus dem Trinkgefäß u. etwas Blut	1011	je 2,3 mg	Kot im Käfig.
3./4. V.				Beim Abdrücken wurde etwas blutiger Harn entleert.
4./5. V.	30 ccm ohne Blut		Spuren Indican	Kot im Käfig. Endgewicht 2120 g.

Das Tier lag vom 4. V. an sehr matt im Käfig. Am 5. V. vorm. wurde es getötet. In der Bauchhöhle fanden sich ca. 120 ccm leicht blutig gefärbte Flüssigkeit mit Fibringerinnseln. Die Harnblase zeigte in der Nähe der Mündung des rechten Ureter ein fast kreisrundes Geschwür von etwa 3 mm Durchmesser, das die Blasenwand durchbrochen hatte und dessen Entstehung wohl dem Abdrücken zuzuschreiben ist. Auf dem Dickdarm fibrinöse Auflagerungen. Im Magen ziemlich viel kotiger Inhalt; im Blinddarm viel dickbreiige Masse. Die Bauchhöhlenflüssigkeit enthielt Spuren von Indican. Der Darminhalt wurde nicht auf Indol geprüft.

Gruppe III. Mit Ausschluß des Kotfressens.

Versuch 5. Anfangsgewicht 2470 g. Oesophagusfistel.

Datum	Harnmenge	Spez. Gew.	Tägliche Indigomenge	Bemerkungen
6./7. V.	83 ccm	1022	0,78 mg	Haferfütterung.
Am 7. V. vorm. Oesophagusfistel angelegt.				
7./8. V.	44 ccm	1033	4,4 mg	
8./9. V.	37 >	1041	4,1 >	Am 9. V. vorm. Gew. 2200 g.
9./10. V.	35 >	1042	4,4 >	10. V. Gew. 2100 g.
10./11. V.	22 >	—	2,65 >	
11./12. V.	8—9 >	—	1,9 >	
12./13. V.	25 ccm mit Spülflüssigkeit	—	nicht bestimmbare Spur	Harn mit Katheter entleert, Blase mit physiologischer Kochsalzlösung gespült.
13./14. V.	1—2 ccm in der Blase gefunden	—	indicanfrei	Endgewicht 1750 g.

Während der ersten Hungertage wurde mehrmals täglich viel Kot entleert, in den letzten Tagen weniger; die Konsistenz war an den späteren Hungertagen geringer. Bei Sondierung der Oesophagusfistel fanden sich öfters Kotbällchen in der Speiseröhre. Am 14. V. vorm. wurde das Tier getötet. Der Magen war fest kontrahiert und enthielt noch eine beträchtliche Menge faserigen Inhalts. Im mikroskopischen Bilde sah man hauptsächlich Pflanzenzellen und Gefäßbündel; es unterschied sich wesentlich von dem des kotigen Inhalts der vorigen Versuchstiere. Der Pylorus war so fest geschlossen, daß es schwer hielt, mit der Darmschere hindurch zu gelangen. Der Dünndarm war leer, im Coecum und dem übrigen Dickdarm nur wenig Inhalt. Die Fistelwunde war gut verheilt, ebenso die Unterbindungsstelle des Oesophagus. — Eine Prüfung auf Indol wurde nicht vorgenommen. Eine Erklärung für den krampfhaften Verschluss des Pylorus und die lange Retention des Mageninhalts vermag ich zur Zeit nicht zu geben. Wahrscheinlich ist die Operation am Oesophagus dafür verantwortlich zu machen. Wenigstens ist eine solche Retention weder von Swirski noch von mir bei Hungerkaninchen mit Maulkorb beobachtet worden. Die Erscheinung wird weiter studiert werden.

Versuch 6. Hunger mit Maulkorb. Anfangsgewicht 1900 g.

Am 11. V. auf Karenz gesetzt, vorher Rübenfütterung, Harn indicanfrei.

Datum	Harnmenge	Spez. Gew.	Tägliche Indigomenge	Bemerkungen
11./12. V.	190 ccm	1011	2,22 mg	
12./13. V.	86 >	1030	4,4 >	13. V. Gew. 1730 g.
13./14. V.	m. etw. Spülwasser			
14./15. V.	30 ccm	1040	3,2 >	15. V. Gew. 1550 g.
15./16. V.	30 >	1041	2,7 >	
16./17. V.	20 >	—	4,2 >	
17./18. V.	35 >	1040	2,8 >	18. V. Gew. 1380 g.

Am 18. V. Maulkorb abgenommen. Als Futter: Nutrose mit Wasser angerührt.

18./19. V.	100 ccm	1027	8,4 mg	Etwa 15 g Nutrose gefressen.
19./20. V.	120 >	1023	7,1 >	Etwa 10 g Nutrose gefressen.

Die Kotentleerungen verhielten sich wie in Versuch 5.

4*

Versuch 7. Hunger mit Maulkorb. Anfangsgewicht ca. 1300 g.

Am 11. V. auf Karenz gesetzt, vorher Fütterung mit Hafer und Heu ;
wenig Indican im Harn.

Datum	Harnmenge	Spez. Gew.	Tägliche Indigomenge	Bemerkungen
11./12. V.	110 ccm	1018	4,2 mg	
12./13. V.	45 >	1033	5,3 >	13. V. Gew. 1150 g.
13./14. V.	50 >	1028	6,5 >	
14./15. V.	37 >	1036	5,0 >	15. V. Gew. 1020 g.
15./16. V.	27 >	—	4,9 >	
16./17. V.	15 >	—	4,5 >	
17./18. V.	25 >	—	2,3 >	
18.V. bis zum Tode	18 > aus d. Blase	—	0,9 >	Endgewicht 860 g.

Am 18. V. nachm. wurde das bereits sehr schwache Tier getötet. Magenenthielt nur etwa 2 ccm stark sauer reagierende Flüssigkeit und einige Schleimflöckchen. Dünndarm leer. Im Coecum ca. 5 g dickbreiiger Inhalt. Die Kotentleerungen erfolgten auch in diesem Versuch wie in den beiden vorigen. Bei der Prüfung des Coecuminhalts auf Indol fielen sowohl die Nitrosoindolreaktion wie die Weylsche Probe positiv aus.

Das Resultat der Versuche läßt sich folgendermaßen zusammenfassen :

Die Tiere der Gruppen I und II sind hinsichtlich des Kotfressens einander gleichzustellen. Die Rubnersche Vorrichtung hindert die Tiere nicht daran, ihren Kot zu verzehren, wie Swirski bereits vermutete. In beiden Versuchen der Gruppe II war der Magen bei der Sektion mit gefressenem Kot gefüllt, während Swirski und ich bei Kaninchen mit Maulkorb nur sehr wenig oder gar keinen festen Inhalt im Magen fanden.

Nur bei den Kot fressenden Kaninchen finden sich sehr hohe Indicanwerte — bis zu 14 mg Indigo täglich —, während der höchste Wert in der Gruppe III nur 6,5 mg beträgt. Die Kaninchen der beiden ersten Gruppen zeigen, wie das zu erwarten war, unter einander große Differenzen in der Indicanausscheidung und weisen auch einzelne starke Schwankungen an den verschiedenen Versuchstagen auf.

Dagegen ist bei den wirklichen Hungertieren die Verschiedenheit der Indicanausscheidung auf viel engere Grenzen beschränkt. Nur gegen Schluß der Hungerperiode macht sich eine deutliche Abnahme bemerkbar, ja in Versuch 5 verschwindet das Indican am 7. Hungertage vollständig. Nach der Annahme von Blumenthal und seinen Mitarbeitern, daß das Indican beim Hungerkaninchen aus zerfallendem Körpereiweiß stammt, müßte man gerade das Gegenteil erwarten.

Die Fütterung mit einer reinen Eiweißnahrung (Nutrose) bewirkte sofort ein Ansteigen der Indigomenge von 2,8 auf 8,4 mg. Die Indicanwerte beim Kaninchen zeigen also ganz analoge Veränderungen mit der Veränderung der Nahrung wie beim Hund und bei der Katze, wie aus der folgenden Tabelle vielleicht am deutlichsten zu ersehen ist. Es sind darin die Durchschnittswerte, welche F. Müller gefunden hat,¹⁾ einigen Durchschnittswerten aus meinen Versuchen am Kaninchen gegenübergestellt.

Nahrung	Katze	Hund	Kaninchen
Eiweiß + Kohlehydrate	0,65 mg (Erbsen)	1,05 mg (Erbsen)	0,8 mg (Hafer)
vorwiegend Eiweiß	4,8 » (Fleisch)	11,2 » (Fleisch)	7,8 » (Nutrose)
vorwiegend Kohlehydrate	1,1 » (Stärke)	1,98 » (Stärke)	0 » (Rüben)
Hunger	1,36 mg	6,69 mg	3,5 mg

Wie beim Hunger, so werden wohl auch bei der Unterernährung hohe Indicanwerte vielleicht durch das Kotfressen ihre Erklärung finden. Man kann öfter beobachten, daß Kaninchen, wenn sie nur einige Stunden ohne Futter im Käfig sitzen, ihren Kot verzehren. Jedenfalls erscheint mir diese Erklärung einleuchtender als die, daß ein Kaninchen, dem für Stunden das Futter entzogen wird, auf diesen Eingriff mit einer andren Art des Eiweißabbaus reagiert.

¹⁾ Die Durchschnittswerte sind dem Referate von Andreasch über Müllers Arbeit in Malys Jahresbericht, Bd. 16, S. 211, entnommen.

Auf die erneuten Phloridzinversuche von Blumenthal und Rosenfeld und deren Verwertung für Blumenthals Anschauungen über die Entstehung von Indol im intermediären Stoffwechsel an dieser Stelle einzugehen, liegt kein Grund vor. Scholz hat an zwei Hungerkaninchen gerade an zwei Phloridzintagen die geringsten Indicanausscheidungen gefunden, und seine Versuchsanordnung ist jedenfalls geeigneter, die aufgeworfene Frage zu entscheiden, als die von Blumenthal und Rosenfeld, wie in der Abhandlung von Scholz bereits auseinandergesetzt ist.

