

## **Untersuchung des Farbstoffes eines melanotischen Leberkrebses / von W. Dressler.**

### **Contributors**

Dressler, W.

### **Publication/Creation**

[Place of publication not identified] : [publisher not identified], [between 1860 and 1869?]

### **Persistent URL**

<https://wellcomecollection.org/works/evrkmkbg>

### **License and attribution**

This work has been identified as being free of known restrictions under copyright law, including all related and neighbouring rights and is being made available under the Creative Commons, Public Domain Mark.

You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, without asking permission.

**wellcome  
collection**

Wellcome Collection  
183 Euston Road  
London NW1 2BE UK  
T +44 (0)20 7611 8722  
E [library@wellcomecollection.org](mailto:library@wellcomecollection.org)  
<https://wellcomecollection.org>

28 30  
1865

## Untersuchung des Farbstoffes eines melanotischen Leberkrebses.

Von Dr. W. Dressler, Assistenten der I. med. Klinik in Prag.

Ende Juli 1861 starb im hiesigen allgemeinen Krankenhause ein Mann, bei dem nach vorangegangener Exstirpation des melanotisch entarteten Bulbus eine Recidive mit bald darauffolgendem Carcinom der Leber eingetreten war. Seinen Harn hatte man bei Lebzeiten zu öfteren Malen mit Chromsäure geprüft und jedesmal die bekannte Melaninfällung damit erhalten. Bei der Section fand man die Leber durchsetzt von mehreren weichen, mehr als kindsfaustgrossen, gleichmässig schwarzgefärbten Knoten, die eine hinlängliche Quantität Melanins, dieses bisher noch so wenig studirten Farbstoffes, zur Untersuchung darzubieten versprochen. Ich verschaffte mir daher das genannte Präparat, schälte die Knoten sorgfältig aus der Lebersubstanz heraus, zerrührte sie mit Wasser und füllte die Masse in ein geräumiges, mit fein durchlöcherter Papier bedecktes Präparatenglas, um sie an einem geeigneten Orte in Fäulniss übergehen zu lassen. Es war mir nämlich aus früheren Versuchen die Thatsache bekannt, dass das Melanin auch einer gründlichen und lange fortgesetzten Fäulniss, bei welcher die weichen Gewebselemente durchgängig in volle Auflösung gerathen, widerstehe und ich durfte demzufolge dieselbe als ein bequemes Mittel benützen, um den Farbstoff von den ihn einschliessenden Zellenmembranen, von Bindegewebsfasern, Gefässen, Blut u. dgl. zu befreien. Nach einem Jahre nun, während dessen die Masse öfters befeuchtet worden, war die Fäulniss vollkommen beendet und die Masse in einen homogenen, schwarzen, stark ammoniakalischen Brei verwandelt, an dem die weiteren Reinigungsproceduren vorgenommen werden konnten.

Zunächst schlug ich, um etwa mechanisch noch trennbare Verunreinigungen zu entfernen, die Masse durch eine Reihe von Drahtsieben mit aufsteigendem Feinheitsgrade, wozu eine grosse Menge destill. Wassers als Schlammvehikel verbraucht wurde. Hierbei bemerkte ich, dass sich nicht der ganze darin aufgeschlammte Farbstoff wieder absetzte, sondern in den ver-



schiedenen Portionen eine gefärbte Lösung, die (bei auffallendem Lichte) eine ziemlich gleich intensive Schwärze zurückliess. Den Farbstoff aus diesen Lösungen zu entfernen, gelang erst, als ich sie mit Salzsäure oder Essigsäure übersättigte, worauf man jederzeit eine Verfärbung der Lösung, ein langsames Zusammenballen in braune Flocken und eine allmähliche Senkung derselben bemerken konnte. (Die oberstehenden Flüssigkeitsschichten entfärbten sich dabei jedoch nicht vollständig, sondern behielten stets eine leichte röthliche und bräunliche Tingirung.)

Diese Eigenschaft der Fällbarkeit durch Säuren benützte ich nun, um den Farbstoff mit Wasser auszuwaschen und zugleich alles in Salzsäure und Essigsäure Lösliche daraus hinwegzunehmen, indem ich die ganze Masse einer wiederholten Behandlung mit zuerst schwach, später stark angesäuerten Lösungen unterzog. — Beim Trocknen nahm der aus den Lösungen gefällte Farbstoff ganz dieselben äusseren Eigenschaften an, welche der ungelöst gewesene zeigte, so dass man sie von einander nicht unterscheiden konnte. Auf Filter gebracht, wurden die Massen nun mit heissem Wasser, dem etwas Essigsäure zugesetzt war, so lange ausgewaschen, bis die ablaufende Flüssigkeit keine Spur eines fremdartigen Körpers mehr fortführte.

Hierauf extrahirte ich die Substanz nach einander mit Weingeist, Alkohol und Aether und gedachte jedes dieser Reinigungsmittel so lange anzuwenden, als es im Stande wäre, überhaupt noch etwas anzunehmen. Mit kaltem Alkohol und Aether war dieses Ziel auch wohl bald erreicht, nicht aber mit heissem Alkohol. Mehr als zwanzigmal habe ich eine und dieselbe Partie der Substanz, die an Aether und kalten Alkohol Nichts mehr abgab, mit siedendem Alkohol ausgekocht, ohne dahin zu gelangen, dass derselbe sich nicht mehr braun färbt oder auch nur an Intensität dieser Färbung bei den späteren Wiederholungen dieser Behandlung verloren hätte. Eben so wenig verlor sich die genannte Färbung beim Erkalten des Alkohols. Beim Verdunsten desselben hinterblieb eine braune extractartige Masse, die sich pulvern liess und in dieser Gestalt ein ganz gleiches Aussehen besass, wie die Muttersubstanz. Ich konnte daher nicht umhin, zu glauben, dass ich hier eine wahre alkoholische Lösung der Substanz vor mir hatte und werde später noch Gelegenheit finden, diese Annahme weiter zu rechtfertigen. Nachdem nun nicht bloß diese eine, sondern



alle übrigen Partien meiner Substanz mehr als hinreichend oft mit Alkohol behandelt waren, um die daran haftenden Mengen von Cholestearin, Fetten u. dgl. auszuziehen, so übergang ich zur Behandlung mit Alkalien, und zwar mit Aetzammoniak. Die Behandlung mit einem fixen Alkali mied ich aus dem Grunde, weil ich wegen höherer Löslichkeit des Melaniums in solchem und der grösseren Schwierigkeit, dasselbe durch Auswaschen wieder herauszubringen, dabei zu viel Substanz verloren hätte; endlich auch deshalb, weil mir ein vorher angestellter Versuch die Erreichung meiner Absicht auch mit diesem schwächeren Agens versprach.

Das Melanin wurde daher längere Zeit mit Aetzammoniak kalt und in der Wärme digerirt und hernach durch Auswaschen mit Wasser wieder davon befreit. Dem letzteren musste immer etwas Alkohol und Essigsäure zugesetzt werden, da sonst das Absetzen der Substanz gar zu viel Zeit in Anspruch genommen hätte.

Diese so gereinigte Substanz stellte sich bei mikroskopischer Betrachtung als vollkommen amorph dar und bildete getrocknet und zerrieben, ein hartes, dunkelbraunes, geruch- und geschmackloses Pulver. Es war schwerer als Wasser, schmolz in der Hitze nicht, sondern entzündete sich, verbrannte etwas schwierig unter langsamem Verglimmen und hinterliess eine röthlich gefärbte Asche. In dieser Asche liess sich mit den gewöhnlichen Reagentien sehr leicht Eisen nachweisen, welches wie eben die Asche selbst, nicht als eine zufällige mineralische Beimengung, sondern als ein vom organischen Molecule nicht trennbarer Bestandtheil der Substanz anzuerkennen war, weil reines Melanin mit verdünnter Salzsäure in der Wärme behandelt weder Eisen noch andere Aschenbestandtheile an diese abtrat. Nachdem ich noch durch zwei Versuche von der Gegenwart des Stickstoffs und der Abwesenheit des Schwefels in dem Körper mich überzeugt hatte und auf dem Punkte stand, die Anwendung aller Mittel für erschöpft zu halten, welche zu der Reinigung der Substanz hätten beitragen können, schritt ich zur Elementaranalyse.

1. Von dem bei 100° getrockneten Melanin ergaben 0·5105 Grm. bei der Verbrennung 0·9620 Grm. Kohlensäure und 0·2325 Grm. Wasser.

2. 0·310 Grm. gaben 0·5695 Kohlensäure und 0·1380 Wasser.

3. 0·423 Grm. gaben 0·7980 Kohlensäure und 0·1890 Wasser.

Ferner gaben: 1) 0·404 Grm. Melanin bei der Verbrennung mit Natronkalk 0·370 Grm. Platin und

2. 0·4975 Grm. 0·461 Grm. Platin.



Aus diesen Daten berechnet sich für das Melanin die Formel:

		$C_9 H_{10} N_2 O_4$ :					
		berechnet		gefunden			
18 Aequ.	Kohlenstoff	108	51·42	51·39	50·07	51·45	50·97
10 "	Wasserstoff	10	4·76	5·06	5·01	4·96	5·00
2 "	Stickstoff	28	13·33	12·98	13·12	—	13·05
8 "	Sauerstoff	64	30·49	30·57	31·80	—	30·98
		210	100	100	100	—	100

Auf die Asche wurde vorerst nicht Rücksicht genommen. Es fanden sich aber, da mir 0·857 Gramm Melanin bei der Verbrennung 0·126 Gr. Asche hinterliessen, darin 1·47pCt Asche. Wurden diese mit in Rechnung gezogen, so stellte sich die procentische Zusammensetzung der *organischen* Masse der Substanz für sich mit folgenden Werthen dar:

Kohlenstoff	51·73	}	im Mittel.
Wasserstoff	5·07		
Stickstoff	13·24		
Sauerstoff	29·96		
		100	

Diese Zahlen weichen von den obigen nur unwesentlich ab und bedingen daher nicht im Geringsten die Aufstellung einer anderen Formel.

Die 0·126 Grm. Asche, die ich erhalten, analysirte ich und fand darin

Kieselsäure *)	15·28	
Eisenoxyd	21·25	
Kalkerde	10·32	
Bittererde	5·55	
Phosphorsäure	34·78	
Chlor und Alkalien	12·82	
		100

Wie man sich erinnern wird, entstammte die Substanz, die ich zu den Verbrennungen verwendete, keineswegs einer gleichartigen Behandlungsweise beim Reinigen, und bei den verschiedenen Verbrennungen kam in der That Materiale von sehr verschiedener Präparation in Verwendung, so dass man leicht erwarten konnte, Resultate mit wesentlichen Differenzen zu erhalten: nichts destoweniger wurde zwischen denselben eine befriedigende Uebereinstimmung erreicht und liegt darin wohl ein hinreichender Grund für die Reinheit der Substanz und die Gleichartigkeit derselben in ihren verschiedensten Theilen.

\*) Selbstverständlich drücken diese Zahlen nur ziemlich annähernd die Werthe der gefundenen Bestandtheile aus, da eine genaue Ermittlung derselben bei der geringen Menge des vorhandenen Materials nicht möglich war.



Die doppelte Aufgabe, die hier an die Elementaranalyse gestellt wurde, einerseits nämlich als qualitatives Reagens auf die Reinheit der Substanz zu dienen, andererseits das quantitative Verhältniss kennen zu lernen, in welchem die einzelnen Elemente zu einander in der Substanz stehen, ist somit gelöst worden. Und so wie es klar ist, dass der von Anfang her ungelöst gebliebene Farbstoff und der aus alkalischen Lösungen gefällte *identische* Körper sein müssen, so ist es auch höchst wahrscheinlich, dass die in siedendem Alkohol lösliche Substanz von diesen beidem sich nicht unterscheidet: weil sonst gewiss die Verbrennungsergebnisse der 20mal mit Alkohol contrahirten Substanz verschieden von jenen ausgefallen wären, die den weniger oft damit behandelten Partien angehörten und weil ferner der nach dem Verdunsten des Alkohols bleibende Rückstand gewiss nicht gleiche flüssige Producte wie das echte Melanin beim Verbrennen geliefert, und keine eisenhaltige Asche zurückgelassen hätte — wovon Versuche mich überzeugten \*).

Indem ich nun zur Schilderung der Eigenschaften des Melanins übergehe, muss ich bedauern, dies nicht anders als fragmentarisch thun zu können, weil eingehendere Studien an der Beschränktheit des mir noch zu Gebote stehenden Materiales eine unübersteigliche Schranke antrafen.

Mit Wasser behauptet, quillt der Stoff — gleich trockenem Albumin, Faserstoff und dgl. — auf und überträgt — besonders bei längerer Digestion in der Wärme — an die Flüssigkeit eine schwachbräunliche Färbung. — In Alkalien löslich, behauptet er diese Eigenschaft auch in kohlensauren Alkalien. Ich übersättigte eine Melaninlösung in verdünnter Kalilauge mit Kohlensäure und habe nach langem Warten keine Fällung bemerkt: saures kohlensaures Kali hält daher das Melanin eben so gelöst wie ätzende und neutrale kohlensaure Alkalien und die Anwesenheit freier Kohlensäure in einer Flüssigkeit vermag nicht es niederzuschlagen. Einer Lösung von Harnstoff in Wasser ertheilte es beim Stehenlassen in gewöhnlicher Temperatur keine Färbung: dies erfolgte aber sogleich unter Ammoniakentwicklung beim Erwärmen. Gefällt wurde es aus alkalischen Lösungen durch schweflige Säure, Schwefelsäure,

\*) Eine Verwechslung der Verbrennungsprodukte, etwa mit jenen der Galle, war nicht möglich. Gallenbestandtheile verbrennen mit einem scharf markirten leicht erkennbaren Geruche.



Phosphorsäure, Salzsäure und Salpetersäure, ferner auch durch Oxalsäure, Weinsäure, Essigsäure — und dürfte wohl durch alle stärkeren Säuren fällbar gemacht werden können. Bei Gegenwart von Ferrocyankalium erfolgte die Fällung stets geschwinder (durch Salzsäure als durch Essigsäure). Auch mittelst des raschen Zusatzes gewisser Salze, z. B. von essigsaurem Blei, salpetersaurem Baryt, konnte man den Farbstoff aus alkalischen Lösungen niederschlagen. Ein vollkommen indifferentes Verhalten zeigte er zu Chloroform, zu Schwefelkohlenstoff und zu Alkohol mit Schwefelsäure. Zerstört wurde er durch die Einwirkung von Chlor und Ozon.

Leitete man Chlorgas in eine alkalische Melaninlösung, so verschwand die schwarze Farbe in wenig Minuten: leitete man es hingegen in eine saure Flüssigkeit, in welcher das Melanin fein vertheilt war, so erfolgte die Zersetzung viel langsamer. Die Entfärbung durch Ozon vollzog sich sehr langsam.

Eine Probe Melanins, welche mit Kalilauge übergossen in einem locker verstopften Reagensglase über ein Jahr lang gestanden war, hatte sich sowohl in der Lösung als im Bodensatze ganz entfärbt. Auf Zusatz von Säuren erfolgten jetzt aus dieser Lösung weisse Niederschläge. — Von concentrirter Salpetersäure (insbesondere von rauchender) wurde das Melanin in der Wärme leicht aufgenommen und in eine tiefrothe Flüssigkeit verwandelt. Verdampfte man die Säure und extrahirte hierauf das Residuum mit Aether, so erhielt man eine bittere gelbe Masse, aus welcher sich keine Krystalle von Pikrinsäure darstellen liessen. Conc. Salzsäure scheint das Melanin beim Kochen ähnlich zu zersetzen; conc. Schwefelsäure hingegen zeigt fast gar keine Wirkung darauf. Beim Verbrennen stösst es einen schwach hornartigen Geruch aus und liefert bei trockener Destillation die gewöhnlichen alkalisch reagirenden Destillationsproducte stickstoffhaltiger Körper. Ein krystallisirter fand sich darunter nicht. Beim Zusammenschmelzen mit Kali wird es langsam zersetzt; zuerst entwickelt sich dabei ein Leimgeruch, hierauf ein aromatischer (gleich dem von *Daucus Carota*); bei Befeuchtung des Restes mit Schwefelsäure entweichen flüchtige fette Säuren.

Nachdem früher einmal im hiesigen zoochem. Laboratorium ein Melanin im Harn gefunden worden war, das in einer ungefärbten Modification darin gelöst vorkommend, erst durch Zusatz von oxydirenden Substanzen sichtbar gemacht werden



konnte, so lag der Gedanke nahe, an unserem Präparate durch Anwendung von Reductionsmitteln eine Entfärbung des Stoffes zu versuchen.

Diese Versuche indessen, die mit Natrium amalgam, mit Wasserstoff im Status nascens, mit schwefliger Säure und mit Schwefelwasserstoff eingeleitet wurden, blieben sämmtlich erfolglos.

Zum Schlusse stelle ich, zur Veranschaulichung der wesentlichen Verschiedenheit dieses Melanins und jener melanotischen Substanz, welche Heintz analysirte und von dem schwarzen Farbstoffe der menschlichen Chorioidea, dessen Untersuchung wir Scheerer verdanken, die Resultate dieser Analysen den meinigen gegenüber:

Melanin der Chorioidea		Pathologisches Melanin	
Scheerer		Heintz	D.
C	57·54	53·44	51·42
H	5·98	4·02	4·76
N	13·77	7·10	13·33
O	22·71	35·44	30·47
Asche eisenhaltig		Asche eisenfrei	Asche eisen- u. kieselsäurehaltig

Weitere und eingehendere Untersuchungen müssen lehren, ob zwischen den Varietäten des pathol. Melanins und dem Ophthalmomelanin trotz dieser Differenzen nicht dennoch Beziehungen bestehen. — Dass es zwischen unserer Substanz und dem Hämatin oder den Gallenfarbstoffen keinen näheren Zusammenhang gibt, kann wohl bereits ausgesprochen werden; — ob aber nicht eine Verwandtschaft zwischen unserem Melanin und dem färbenden Princip der Haare, auf welche der beiderseitige Eisen- und Kieselerdegehalt der Asche, so wie die beiden Körpern gemeinsame grosse Widerstandskraft gegen die Fäulniss hindeuten, existire, will ich vor der Hand unentschieden lassen.

Bei einfacher Betrachtung des in dünnen Schichten ausgebreiteten Pulvers unserer Substanz dürfte man allerdings die Aehnlichkeit mit Sepia sehr betonen: doch sind die Lösungen entschieden unähnlich gefärbt. Die alkalische erscheint bei durchfallendem Lichte tiefroth und der aus der alkoholischen gewonnene Extract stellt auf Papier gestrichen ein warmes röthliches Braun — etwa von der Nuance des Brun Van Dyck dar.

Die beiden vorstehenden Arbeiten wurden in dem hiesigen zoochem. Laboratorium des Hr. Prof. J. Lerch ausgeführt,



## Melanin im Harn.

Von Dr. Alfred Pfibram, 1. Secundärarzt im k. k. allg. Krankenhause zu Prag

Im Februar d. J. 1863 erhielt ich durch die Güte des Hrn. Prof. v. Hasner den Harn einer an melanotischem Carcinom des Bulbus leidenden Kranken zur Untersuchung. — Der fragliche Harn hatte ein specif. Gewicht von 1.035, war gelbbraun (Nr. der 5. Vogel'schen Farbentabelle) und färbte sich beim Stehen an der Luft dunkler bis ins Braunschwarze, reagirte sauer, setzte kein Sediment ab. Die mikroskopische Untersuchung bot nichts Abnormes dar. — Weder Eiweiss, noch nachweisbare Mengen von Zucker. — Bei Zusatz von concentrirter Schwefelsäure bildete sich an der Berührungslinie eine schwach violette Zone, ebenso mit Salzsäure und reiner Salpetersäure. Rauchende Salpetersäure erzeugte beim langsamen Hinabfliessen durch eine grössere Flüssigkeitssäule von Harn allenthalben deutliche schwarzbraune Wolken, welche zu einer allgemeinen schwarzbraunen Färbung confluirten, ohne dass sich jedoch nachher am Boden des Proberöhrchens ein anderer Niederschlag als der von auffallend dunkel gefärbten Harnsäurekristallen absetzte. — Eine Mischung von doppeltchromsaurem Kali mit gleicher Menge Schwefelsäure hatte denselben Erfolg. Dagegen zeigte sich auf Zusatz von chlorsaurem Kali mit Salzsäure zwar Anfangs eine ähnliche Schwärzung, bald aber trat vollständige Entfärbung der Probe ein. — Der Harn bot demnach diejenigen Reactionen dar, welche Prof. Lerch und Dr. Eiselt von der hypothetischen Anwesenheit von Melanin im Harn abgeleitet, und der letztere zur Diagnose melanotischer Depôts im Organismus verwerthet hatte.\*) Es dürfte hier am rechten Orte sein, der Vollständigkeit halber die Krankheitsgeschichte des betreffenden Falles mitzutheilen, und ich benütze hiebei die Darstellung, welche Hr. Prof. v. Hasner selbst in seinem Aufsatze „Zur Statistik und Casuistik des Krebses des Sehorgans“ (Prag. med. Wochenschr. 1864 — Nr. 49) von demselben gegeben hat.

---

\*) Prager Vierteljahrschrift 1861 Bd. LXX. und 1862 Bd. LXXVI.